

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей научно – исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ «Детский научно – клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» Харит Сусанны Михайловны на диссертационную работу Ваньковой Дарьи Дмитриевны «Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Актуальность темы диссертации.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — группа болезней со сложным иммуноагрессивным механизмом развития и непрерывно прогрессирующим течением. Наиболее тяжело протекает системный вариант заболевания (сЮИА), Большинство пациентов с сЮИА длительное время получают различные режимы иммуноподавляющей терапии, в том числе генно-инженерные биологические препараты, что увеличивает риск развития инфекционных осложнений. Присоединение инфекций, как правило, приводит к отмене терапии основного заболевания, что угрожает обострением основного заболевания.

Вакцинация против пневмококка, проводимая рутинно детям первых лет жизни, рекомендована и пациентам с хроническими заболеваниями, в том числе с иммунодефицитными состояниями. Показано, что она существенно снижает частоту инвазивных пневмококковых инфекций, а также отитов и внебольничных пневмоний. Однако до настоящего времени у многих врачей сохраняются сомнения в безопасности вакцинации пациентов с аутоиммунными заболеваниями, равно как и других больных, получающих иммунодепрессанты, а отсутствие строгих рекомендаций о важности вакцинации приводят к тому, что медицинские работники предпочитают оформлять медицинские отводы от прививок таким пациентам. Таким образом, необходимость изучения безопасности и эффективности пациентов с сЮИА против пневмококка является актуальным исследованием.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации. В соответствии с актуальностью исследования в

диссертационной работе Ваньковой Д.Д. сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования для чего проведено ознакомление с текущей и ретроспективной информацией обзорно-аналитического характера по вопросу вакцинации против пневмококка детей с сЮИА. Методом исследования явился метод натурального наблюдения. Для решения поставленных задач проведено проспективное исследование с участием 53 пациентов в стадии лекарственной ремиссии сЮИА (I группа) и 25 (II группа) — в стадии активной болезни, из них 17 (IIa группа) получали ГИБП, 8 (IIb группа) ГИБП не получали («биологически наивные»). Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных результатов.

Новизна научного исследования.

В диссертационной работе Ваньковой Д.Д. установлено что:

- У всех пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, отмечаются частые заболевания ОРМ, что негативно влияет на приверженность терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Хронические заболевания ЛОР органов выявлены у 40 %, контаминация носоглотки патогенной микрофлорой у 1/5, ОРИ с поражением респираторного тракта и ЛОР органов в течение 6 мес. до вакцинации – у 100%, в том числе осложненные – у 50 %; у 70 % пациентов проводилось назначение антибиотиков – длительностью более 2-х недель на 1 пациенто-год, что сопровождалось отменой генно-инженерных биологических препаратов у 94 % и у 76 % пациентов более 4-х и 3-х недель на один пациенто-год.

- Иммунизация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом эффективна. Об этом свидетельствует формирование иммунного ответа у пациентов вне зависимости от фазы заболевания: через 4 нед. после вакцинации минимально значимая защитная концентрация анти-SPP IgG и ее двукратное увеличение зарегистрированы у 92 % и 60 % пациентов,

иммунизированных в стадии ремиссии, и у 88 % и 72 % пациентов – в стадии активного заболевания. Об этом же свидетельствует достоверное снижение частоты инфекций респираторного тракта и ЛОР органов, практически на 30%, частоты назначения и длительности применения антибиотиков, уменьшение частоты отмены тоцилизумаба/канакинумаба.

- Применение моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаба) и ИЛ-1 β (канакинумаба) не повлияло на иммуногенность ПКВ13, а кратность повышения концентрации анти-SPP IgG на фоне вакцинации значимо не отличалась у биологически «наивных» пациентов, и пациентов, иммунизированных на фоне лечения.

- Частота местных (у 35% и 28% привитых) и общих вакцинальных реакций (16% и 24%) в группах достоверно не различалась, реакции были слабыми и не потребовали терапии. У 96 % привитых не выявлено достоверного повышения лабораторных предикторов обострения системного ювенильного идиопатического артрита (сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ и белка S-100), лабораторных и клинических показателей активности заболевания, что также подтверждает достаточно высокую безопасность иммунизации. Обострение у 1 ребенка в первые сутки после прививки с латентно протекавшим синуситом могло быть связано с обострением инфекции, потребовавшим назначения антибиотиков.

- Выявленное повышение уровня СРБ и ферритина сыворотки крови, показателя СОЭ, числа лейкоцитов, тромбоцитов крови выше верхней границы и/или снижение уровня гемоглобина ниже нижней границы референсного интервала через 4 нед. после вакцинации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у каждого третьего пациента с сЮИА не сопровождалось клиническими признаками обострения и были статистически незначимыми.

- На основании полученных данных разработан алгоритм профилактики пневмококковой инфекции у детей с сЮИА, с учетом фазы заболевания и назначаемой терапии, что увеличивает возможность организации

персонализированного подхода к профилактике пневмококковой инфекции у детей с сЮИА в практической работе врачей – ревматологов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации. Диссертационная работа Ваньковой Д.Д. состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 116 источниками, из которых 99 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 22 таблиц и 14 рисунков. Основные результаты работы опубликованы в 7 научных работах, в том числе в 5 статьях в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, а также индексируются в международной реферативной базе данных и системе цитирования (Scopus). Материалы диссертации доложены и обсуждены на XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 15-17 февраля 2019 года, г. Москва, Всероссийской научно – практической конференции с международным участием Медицинская весна, 2020 г, на постерных сессиях EULAR e- Congress 2020, тезисы с результатами работы были опубликованы на EULAR e-Congress 2020.

Обзор литературы изложен на 20 страницах и содержит информацию о течении системного ювенильного идиопатического артрита, современной стратегии терапии ювенильного идиопатического артрита, подробно освещены особенности патогенеза сЮИА и развития синдрома активации макрофагов, связь САМ и инфекции, освещен международный опыт вакцинации против пневмококковой инфекции иммунокомпromетированных пациентов, а также единичные исследования, посвященные вакцинации

пациентов с сЮИА в условиях применения генно-инженерной биологической терапии. Анализ представленной литературы показал, что эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной как до назначения биологической терапии, так и на фоне лечения тоцилизумабом/канакинумабом у детей не изучалась, диссертант убедительно обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

В главе 2 содержится информация о материалах и методах, критерии включения и исключения участников исследования, подробно описаны основные и дополнительные показатели исследования.

Глава 3 содержит анализ полученных результатов

4 описывает четыре уникальных, учитывая редкость патологии, клинических примера вакцинации ПКВ13 детей с сЮИА в стадии активного заболевания и ремиссии, получающих генно – инженерные биологические препараты.

Выводы и практические рекомендации базируются на достаточном объеме фактического материала, научно обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования.

В ходе прочтения работы возникли вопросы:

1. Как и почему, с Вашей точки зрения, вакцинация против пневмококка вакциной ПКВ13 влияет на частоту ОРИ, которые вызваны различными, в основном, вирусными возбудителями
2. С чем можно связать изменение ряда биохимических и гематологических показателей на поздние сроки после вакцинации?
3. Были ли какие-то особенности анамнеза, течения заболевания у детей, давших обострение сЮИА на поздних сроках поствакцинального периода

В целом, не было выявлено серьезных недостатков в работе, которые могли бы снизить общую положительную оценку диссертации Ваньковой Д.Д. отсутствуют.

Заключение. Диссертация Ваньковой Д.Д. «Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» представляет из себя законченную научно-квалификационную работу, выполненную на достаточном методическом уровне. В работе решена актуальная научная задача по разработке тактики профилактики пневмококковой инфекции у детей с сЮИА, что является важным решением одной из задач педиатрии.

По своей научной новизне, актуальности, теоретической и практической значимости, полноте изложения материалов и уровню внедрения диссертационная работа соответствует квалификационным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Ванькова Дарья Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно – исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ «Детский научно – клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»

Шифр специальности 14.00.10 инфекционные болезни

 Харит С.М.

Адрес: 197022, Санкт – Петербург, Ул. Профессора Попова, дом 8
Тел./факс: (8812) 234-99-56
E-mail: kharit-s@mail.ru

