

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора РАН, заместителя директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующей отделением иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева МЗ РФ» Щербины Анны Юрьевны 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

Показатели заболеваемости пневмококковой инфекцией у пациентов с заболеваниями, основой патогенеза которых являются нарушения иммунной системы, выше, чем у здоровых людей. Известно, что пневмонии и сепсис являются ведущими причинами смерти пациентов с ревматоидным артритом. Следовательно, вакцинация таких пациентов является особенно актуальной мерой по предупреждению развития инфекционных заболеваний. Охват вакцинацией иммунокомпрометированных пациентов в России в настоящее время остается крайне низким. Данные о безопасности и эффективности вакцин для популяции людей с первичными и вторичными дефектами иммунитета ограничены.

Еще более сложной для вакцинации группой являются больные с аутоиммунной\аутовоспалительной патологией, при которой имеется вторичные иммунологические изменения вследствие иммуносупрессивной терапии, однако вакцинация теоретически может быть триггером обострения основного заболевания.

Системный вариант Ювенильного идиопатического артрита – наиболее тяжело протекающий вариант ЮИА, для которого типичен широкий спектр внесуставных проявлений — фебрильная лихорадка, эритематозная сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия. Большинство пациентов с сЮИА длительное время получают глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), что увеличивает риск развития инфекционных осложнений. В

случае их развития иммунодепрессанты и ГИБП рекомендуют отменить, однако такие действия чаще всего угрожают обострением основного заболевания и прогрессированием патологического процесса. В России стандарты вакцинации таких больных не утверждены. В частности, вакцинация против пневмококковой инфекции не входит в стандарт ведения детей, страдающих сЮИА, т.к. до настоящего времени оставалось неизвестным, является ли вакцинация с применением ПКВ13 эффективной и безопасной у детей с сЮИА, получающих генно – инженерные биологические препараты.

Работа Д.Д. Ваньковой является новаторским исследованием в отечественной педиатрии по данному направлению.

Важность темы, выбранной диссертантом для выполнения исследования, не подлежит сомнению. Хорошо известно, что иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в настоящее время в РФ проводится недостаточно. Оформление медицинского отвода от профилактических прививок проводится формально, и является широко распространенным в современной педиатрической практике. Дети, получающие иммуносупрессивную терапию, наиболее остро нуждаются в защите от инфекционных заболеваний, в том числе от пневмококковых инфекций. Исходя из этого, следует отметить важность и своевременность проведенной научной работы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Задачи проведенного Д.Д. Ваньковой исследования соответствуют поставленной диссертантом цели. В ходе исследования была оценена эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у биологически «наивных» пациентов с активным системным ювенильным идиопатическим артритом и в условиях лечения генно – инженерными биологическими препаратами: моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1 β (канакинумабом) в стадии обострения и ремиссии. Грамотное применение современных методов статистической обработки данных позволило автору диссертационной работы провести подробный анализ иммунологических данных и получить результаты, соответствующие таковым в зарубежных публикациях по проблеме.

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования Д.Д. Ваньковой используются в научной и клинической работе ревматологического отделения и отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ повышения квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)». Основные положения проведенного исследования представлены в 7 научных работах, в том числе 5 статьях в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, а также индексируются в международной реферативной базе данных и системе цитирования (Scopus).

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Для решения поставленных задач Д.Д. Ваньковой проведен подробный анализ международных результатов вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями против инфекционных болезней. Данные, полученные в результате анализа литературы резюмируют, что большинство вакцин эффективны и безопасны, даже когда пациенты получают иммуносупрессивные препараты.

Д.Д. Ваньковой впервые проведено исследование эффективности и безопасности иммунизации ПКВ13 у «биологически наивных» пациентов с активным сЮИА и в условиях лечения моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1 β (канакинумабом) в стадии обострения/ремиссии.

В результате проведенного исследования Д.Д. Ваньковой выявлена высокая иммуногенность ПКВ13, значимое снижение частоты инфекционных осложнений с поражением респираторного тракта и ЛОР органов, частоты назначения и длительности применения антибиотиков в условиях лечения ГИБП, повышение приверженности противоревматической терапии, отсутствие обострения основного заболевания и хорошая переносимость вакцины у 96% пациентов с сЮИА, что доказывает эффективность и безопасность ПКВ13 у пациентов с сЮИА вне зависимости от фазы заболевания и применения ГИБП.

В результате проведенного Д.Д. Ваньковой исследования установлено, что неблагоприятный преморбидный фон, выявленный у всех пациентов с сЮИА, негативно влияет на приверженность терапии ГИБП.

Доказано, что вакцинация ПКВ13 обеспечивает формирование оптимального иммунного ответа у пациентов с сЮИА вне зависимости от фазы заболевания.

По результатам диссертационного исследования Д.Д. Ваньковой выявлено, что оптимальный иммунный ответ на вакцинацию ПКВ13 у пациентов с сЮИА не зависит от вида биологической терапии.

Доказано, что иммунизация ПКВ13 обладает высокой клинической эффективностью и обеспечивает значимое повышение приверженности лечению у пациентов с сЮИА.

В ходе исследования Д.Д. Ваньковой установлено, что иммунизация ПКВ13 пациентов с сЮИА безопасна и не сопровождается достоверным повышением лабораторных предикторов обострения (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100), лабораторных и клинических показателей активности заболевания у 96% пациентов, иммунизированных в стадии лекарственной ремиссии, и у всех детей, вакцинированных в стадии обострения.

Также по результатам работы впервые выявлено, что несмотря на повышение определенных лабораторных маркеров воспаления после вакцинации ПКВ13 у трети пациентов с сЮИА, данные изменения не являются предикторами обострения основного заболевания и не должны останавливать врача от принятия решения о вакцинации.

Крайне важным является демонстрация того факта, что иммунизация ПКВ13 хорошо переносится пациентами с сЮИА. Нежелательные явления после вакцинации, зафиксированные у трети пациентов, в большинстве случаев были легкими и купировались без лекарственной терапии у всех пациентов в течение 3 суток. Тем не менее, факт развития МАС у одного из пациентов на фоне, но не обязательно в связи с вакцинацией, говорит о важности мониторинга лабораторных маркеров воспаления у вакцинируемых пациентов.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать иммунизацию против пневмококка детей с ювенильным идиопатическим артритом, как в в фазе ремиссии, так и при обострении заболевания. Более того, данное исследование открывает дорогу аналогичным исследованиям по вакцинации сложных групп пациентов с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация Д.Д. Ваньковой написана по общепринятому плану, 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. Во введении обоснована актуальность, сформулирована цель и логично определены вытекающие из нее задачи исследования. Работа выполнена в достаточном объеме клинического материала: в исследование включили 78 пациентов: 53 (I группа) в стадии лекарственной ремиссии сЮИА и 25 (II группа) – в стадии активной болезни, из них 17 были вакцинированы на фоне биологической терапии тоцилизумабом или канакинумабом (IIIa группа), 8 детей были биологически «наивными» (IIIb группа).

Современная статистическая обработка результатов исследования позволили диссертанту Д.Д. Ваньковой обеспечить его достоверность. Статистический анализ данных проведен автором с использованием пакета статистических программ SPSS, v. 15.0 (SPSS Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля) или, при описании концентрации анти-SPP IgG, с указанием среднего геометрического значения и стандартного отклонения. Разницу и отношение показателей связанных выборок описывали с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Изменение количественных показателей в клинических группах (больные сЮИА в фазе ремиссии или активного заболевания до-после вакцинации) анализировали с применением t-критерия Стьюдента для связанных выборок (сравнивали распределение логарифмированных значений концентрации анти-SPP IgG), качественных показателей — с использованием критерия Мак-Нимара. Сравнение подгрупп (больные сЮИА в фазе активного заболевания, получавшие и не получавшие ГИБП) по количественным показателям выполнено при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Levene при неравенстве дисперсий, по качественным показателям — с использованием точного критерия Фишера. Все приводимые p-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, имеют очевидную научную новизну и практическую ценность. Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате, который написан в соответствии с требованиями ВАК.

В порядке дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Среди пациентов с субоптимальным ответом на вакцинацию ПКВ13 была ли вами отмечена связь в проводимой иммуносупрессивной терапией, в том числе стероидами, и дозами препаратов?

2. Каковы будут ваши рекомендации по вакцинации против пневмококка пациента с впервые выявленным сЮИА? Стоит ли это делать сразу после поставки диагноза, или вы предлагаете делать это в какие-то временные\клинические интервалы?

3. Предлагаете ли вы ревакцинировать против пневмококковой инфекции пациентов с сЮИА и в какие сроки?

Заключение

Диссертационная работа Д.Д. Ваньковой «Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» выполненная под руководством чл.-корр. РАН, профессора, д.м.н. Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – обоснована эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у биологически «наивных» пациентов с активным системным ювенильным идиопатическим артритом и в условиях лечения генно – инженерными биологическими препаратами, что определяет актуальность, научную новизну и практическую значимость выполненной работы. Диссертация полностью 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 РАН, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

14.01.08

Щербина Анна Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Щербины А.Ю. заверяю:

ученый секретарь, проф. Спиридонова Е.А.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997

Тел.: +7 495 287 65 88

E-mail: shcher26@hotmail.com

28.12.2021