

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор

Д.О. Иванов



«29» декабря 2021г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Дарьи Дмитриевны Ваньковой на тему: «Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — редкое аутовоспалительное заболевание, характеризующееся быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В патогенезе сЮИА заметную роль играет гиперпродукция интерлейкинов (IL) 1 и 6 активированными макрофагам. Применение у больных сЮИА моноклональных антител к IL - 1 (канакинумаб) и рецептору IL 6 (тоцилизумаб) позволяет добиться индукции ремиссии более чем у 50% пациентов, а также снижения риска летального исхода болезни. Однако такие результаты лечения могут быть достигнуты только при длительном применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что, в свою очередь, ассоциировано с высоким риском развития инфекционных осложнений. Последние являются наиболее частым триггером обострения сЮИА и такого жизнеугрожающего осложнения, как гемофагоцитарный синдром. Одним из инфекционных осложнений у пациентов, получающих ГИБП,

является пневмококковая инфекция. При присоединении инфекции терапию основного заболевания, как правило, отменяют, что угрожает обострением основного заболевания. Известно, что пневмония и сепсис, обусловленные чаще всего пневмококком и гемофильной палочкой, являются ведущими причинами смерти среди пациентов с ревматоидным артритом. Для профилактики этих инфекций Всемирная организация здравоохранения рекомендует включить пневмококковые и гемофильные вакцины в программы рутинной иммунизации детей. В России вакцинация против пневмококковой инфекции не является обязательной для детей, страдающих ревматоидным артритом. Исследований эффективности и безопасности вакцинации против гемофильной палочки пациентов с сЮИА в России не проводили. Иммуногенность 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) остается неизученной. Противоречивыми остаются и оценки влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на результаты пневмококковой вакцинации. Хорошо известно, что иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в настоящее время в стране 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.

Всё вышесказанное обуславливает актуальность, научную и практическую целесообразность диссертационного исследования Д.Д. Ваньковой.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Автором доказана эффективность и безопасность ПКВ13 у пациентов с сЮИА вне зависимости от фазы заболевания и применения ГИБП.

Автором установлено, что неблагоприятный преморбидный фон, выявленный у всех пациентов с сЮИА, негативно влияет на приверженность терапии ГИБП.

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

Автором выявлено, что оптимальный иммунный ответ на иммунизацию ПКВ13 у пациентов с сЮИА не зависит от вида биологической терапии: 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 ГИБП.

В результате проведенной Д.Д. Ваньковой диссертационной работы, выявлено уменьшение частоты отмены тоцилизумаба/канакинумаба за счет снижения частоты острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе осложненных, частоты назначения антибиотиков и длительности их применения в условиях применения ГИБП. Это доказывает, что иммунизация ПКВ13 обладает высокой клинической эффективностью и обеспечивает значимое повышение приверженности лечению у пациентов с сЮИА.

Автором установлено, что иммунизация ПКВ13 пациентов с сЮИА безопасна и не сопровождается достоверным повышением лабораторных предикторов обострения заболевания.

В ходе исследования Д.Д. Ваньковой выявлено, что 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 ПКВ13 наблюдалось у каждого третьего пациента с сЮИА. Однако эти изменения не сопровождались клиническими признаками обострения ювенильного артрита и были статистически незначимыми для регистрации повышения активности заболевания.

Автором установлено, что иммунизация ПКВ13 хорошо переносится пациентами с сЮИА.

Разработанный алгоритм содержит четкие рекомендации по проведению необходимых обследований перед вакцинацией, сроках и условиях иммунизации, что может помочь практическим врачам обеспечить персонализированный подход к профилактике пневмококковой инфекции у детей с сЮИА.

Достоверность полученных результатов

При проведении данной научной работы Д.Д. Ваньковой четко сформулированы задачи исследования, из которых логически вытекают полученные выводы и практические рекомендации. Достоверность и обоснованность полученных данных не вызывает сомнений, так как при их анализе использовались современные методы статистической обработки 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 р-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований, полученные автором, детально проанализированы, структурированы, обобщены, заключения научно обоснованы и представлены в выполненной работе. При обсуждении результатов авторские данные сопоставлены с имеющимися литературными источниками.

Результаты диссертационного исследования 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)».

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Д.Д. Ваньковой нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Учитывая частоту инфекционных событий у детей с сЮИА, не считаете ли вы целесообразным проведение вакцинации против гриппа и гемофильной инфекции таким пациентам?

2. Учитывая то, через 4 нед. после вакцинации минимально значимый защитный уровень анти-SPP IgG и его двукратное увеличение зарегистрированы у 92% и 60% пациентов, иммунизированных в стадии ремиссии, и у 88% и 72% пациентов – в стадии активного заболевания, рассматривали ли вы необходимость проведения ревакцинации против пневмококка. В какие сроки? Какой вакциной?

3. Как вы считаете, какие меры могут повлиять на охват вакцинацией детей с ревматическими заболеваниями в России?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Д.Д. Ваньковой на тему: «Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» могут быть широко использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области детской ревматологии. Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций для врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования по детской ревматологии.

Заключение

Диссертация Ваньковой Дарьи Дмитриевны «Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия, выполненная под руководством чл.-корр. РАН, профессора,

д.м.н. Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача для педиатрии по оценке эффективности и безопасности иммунизации пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом в условиях лечения генно – инженерными биологическими препаратами в стадии обострения и ремиссии. Диссертационная работа Ваньковой Д.Д. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов полностью соответствует 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 квалификационным научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор – Ванькова Д.Д. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Ваньковой Д.Д. обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, протокол № 6 от «27» декабря 2021 года.

Профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Михаил
Михайлович
Костик

«27» 12 2021г

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
Телефон: +7 (812) 295-06-46.
E-mail: spb@gpmu.ru

