

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 001.023.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 18.01.2022 г № 1

О присуждении Ваньковой Дарье Дмитриевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» по специальности 14.01.08 – «Педиатрия» принята к защите 09 ноября 2021 г., протокол № 44 диссертационным советом Д 001.023.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 714 НК от 02.11.2012, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования РФ № 666 НК от 07.07.2021).

Соискатель Ванькова Дарья Дмитриевна, 12.01.1987 года рождения, в 2011 г. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», по специальности «Педиатрия». В 2020 г. окончила обучение в аспирантуре по специальности «Педиатрия» в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр



здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, работала врачом – педиатром в ревматологическом отделении федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время не работает.

Диссертация выполнена в ревматологическом отделении федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Алексеева Екатерина Иосифовна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ревматологическое отделение, заведующая.

Официальные оппоненты:

1. Харит Сусанна Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно – клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства России», научно – исследовательский отдел вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии, заведующая;

2. Щербина Анна Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заместитель директора, отделением иммунологии, заведующая дали положительные отзывы на диссертацию, отзывы содержат вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства



здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном Костиком Михаилом Михайловичем, доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры госпитальной педиатрии, указала, что диссертация Ваньковой Д.Д. 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 идиопатическим артритом в условиях лечения генно – инженерными биологическими препаратами в стадии обострения и ремиссии. Отзыв содержит вопросы, замечаний нет.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у больных системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб или канакинумаб): проспективное когортное исследование» (Алексеева Е.И., Ванькова Д.Д., Дворяковская Т.М., с соавт. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(3):190-199) отражены результаты иммуногенности пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у детей с сЮИА, получающих ГИБП. Авторский вклад – 85%.

В статье «Активность системного ювенильного идиопатического артрита у детей, иммунизированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной: проспективное когортное исследование» (Ванькова Д.Д., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В. с соавт. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 40–50) содержатся результаты переносимости и влияния иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой



вакциной на активность сЮИА у детей, получающих ГИБП. Авторский вклад – 80%.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их практической деятельностью и научными интересами в области педиатрии, иммунологии, вакцинации пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры госпитальной педиатрии, специалистов ревматологов, педиатров, иммунологов, способных оценить уровень представленной диссертационной работы и имеющих соответствующие публикации. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: <http://www.nczd.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработан** алгоритм профилактики пневмококковой инфекции ПКВ13 у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом;

**предложены** практические рекомендации для врачей - ревматологов по профилактике пневмококковой инфекции у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: у «биологически наивных» пациентов с активным сЮИА и в условиях лечения моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1 $\beta$  (канакинумабом) в стадии обострения/ремиссии;

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

**введен** новый подход к динамическому мониторингу клинических и лабораторных показателей активности сЮИА на фоне иммунизации ПКВ13, необходимому объему обследования пациентов перед вакцинацией.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

на основании оценки динамики концентрации антител к капсульному полисахариду пневмококка (анти-SPP IgG), определения уровня С-реактивного белка высокочувствительным методом, концентрации белка S100 (кальпротектина), лабораторных показателей активности сЮИА, а также частоты случаев острой респираторной инфекции (ОРИ), осложненных форм



ОРИ, частоты и продолжительности антибактериальной терапии ОРИ, частоты отмены ГИБП до и после иммунизации ПКВ13 пациентов с сЮИА, наблюдения за течением поствакцинального периода **доказаны** 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;

**применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован** комплекс библиографических, аналитических, лабораторных, математических методов;

**изложены** доказательства того, что вакцинация ПКВ13 обладает высокой иммуногенной и клинической эффективностью: обеспечивает развитие адекватного равнозначного иммуногенного ответа у биологически «наивных» пациентов с сЮИА, вакцинированных в активной стадии болезни, и у пациентов, иммунизированных в стадии обострения/ ремиссии заболевания на фоне лечения моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и ИЛ-1 $\beta$  (канакинумабом); значимое снижение частоты инфекционных осложнений, применения антибактериальных препаратов в условиях биологической терапии, отмены ГИБП и повышение приверженности лечению пациентов с системным ЮИА. Вакцинация ПКВ13 пациентов с сЮИА безопасна, хорошо переносится, не сопровождается развитием тяжелых вакцинальных реакций, достоверным повышением лабораторных предикторов обострения (сывороточного уровня высокочувствительного СРБ и белка S-100), клинических и лабораторных показателей активности заболевания;

**раскрыты** проблемы, влияющие на охват вакцинацией иммунокомпрометированных пациентов, в настоящее время остающийся крайне низким, что связано с ограниченностью данных об иммуногенности и



безопасности пневмококковых вакцин, вводимых в условиях иммуносупрессии. При этом инфекции являются наиболее частым триггером обострения сЮИА и развития его потенциально смертельного осложнения гемофагоцитарного синдрома (ГФС), а профилактика инфекционных осложнений является одной из приоритетных задач ведения пациентов с сЮИА;

**изучена** 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 в стадии обострения и ремиссии;

**проведена модернизация** подхода к профилактике пневмококковой инфекции у пациентов с сЮИА на фоне биологической терапии.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработан и внедрен** полученный в ходе исследования алгоритм профилактики пневмококковой инфекции в научную и клиническую работу 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)»;

**определены** перспективы практического применения разработанного алгоритма профилактики пневмококковой инфекции у детей с сЮИА;

**создана** система практических рекомендаций по профилактике пневмококковой инфекции у детей с сЮИА для применения в работе ревматологических стационаров и врачей – ревматологов;



**представлен** алгоритм профилактики пневмококковой инфекции у детей с сЮИА на фоне биологической терапии - в качестве доступных информативных и хорошо воспроизводимых практических рекомендаций.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

для проведенной работы использован достаточный объем наблюдений, валидированные лабораторные и натурные методы исследования; анализ полученных данных осуществлен с применением современных статистических методик;

**теория** проведенного исследования построена на основе известных данных и фактах об этиологии и патогенезе сЮИА, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации и смежным специальностям;

**идея** оценки эффективности и безопасности профилактики пневмококковой инфекции ПКВ13 у детей с сЮИА **базируется** на обобщении передового отечественного и зарубежного опыта по профилактике инфекционных осложнений у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, системными заболеваниями соединительной ткани и у детей с ЮИА, на анализе имеющихся практических наработок;

**использованы** данные научной литературы, посвященной проблеме иммунизации против пневмококка пациентов с сЮИА, небольшое число исследований в этой области в детском возрасте сопоставимы с результатами, полученными в ходе нашего исследования;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов о высокой иммуногенной эффективности ПКВ13, а также ее хорошей переносимости, с опубликованными в независимых зарубежных источниках по данной тематике;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации: анализ данных выполнен 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). Все приводимые р-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Личный вклад соискателя** основан на активном содействии автора в разработке плана исследования, обследовании и лечении пациентов; внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций; изучении научной литературы, посвященной современному состоянию исследуемого вопроса; проведении математико-статистического анализа полученных результатов; оформлении научных статей и участии в научно-практических конференциях.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Ванькова Дарья Дмитриевна ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию, удовлетворившую авторов вопросов.

На заседании 18.01.2022 года диссертационный совет принял решение за решение актуальной научной задачи по разработке алгоритма профилактики пневмококковой инфекции пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, имеющей важное значение для педиатрии, присудить Ваньковой Дарье Дмитриевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия», участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 25, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
"20" января 2022 г.



Фисенко Андрей Петрович

Винярская Ирина Валериевна