ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца и перинатальной ультразвуковой диагностики Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы Дегтяревой Елены Александровны о диссертационной работе Курдуп Марии Константиновны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21 Педиатрия, 3.2.7 Иммунология на тему: «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью»

Актуальность темы исследования

Дети с хронической сердечной недостаточностью являются одной из наиболее тяжелых категорий пациентов и проблемы их лечения и реабилитации волнуют детских кардиологов и педиатров. Ослабленный пропорционально степени декомпенсации кровообращения, иммунитет, частые госпитализации и инвазивные медицинские манипуляции подвергают детей с ХСН повышенному риску инфекционных заболеваний по сравнению со здоровыми сверстниками.

Присоединение интеркуррентых инфекционных заболеваний для них является жизнеугрожающим не только из-за интоксикации, но и от усугубления гемодинамических нарушений. Для детей с врожденными пороками сердца инфекционные заболевания становятся причиной отсрочки необходимого кардиохирургического вмешательства.

Пневмококковая инфекция, вызываемая *Streptococcus pneumoniae*, остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире и считается одной из самых частых бактериальных инфекций. Высокая смертность от этой инфекции в популяции в целом, а также повышенный риск развития осложнений у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, хотя ситуация безусловно мониторируется педиатрами и детскими кардиологами.

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции подтвердила свою значимость в качестве эффективной меры борьбы с этой инфекцией. Однако, большое количество ложных противопоказаний и недостаточная информированность как профильных специалистов, так и педиатров, не позволяет в

полной мере использовать возможности специфической иммунизации у детей с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Клинические исследования показывают более высокую смертность среди кардиологических пациентов с пневмококковой пневмонией. В частности случаи пневмококкового инфекционного эндокардита у детей с врожденными пороками сердца и при структурно нормальном сердце часто фатальны. И в публикациях последних лет, включая наши собственные, даже существуют предложения о пересмотре критериев Дюка и внесении пневмококка, как возбудителя в число «больших» критериев.

Согласно данным литературы, пневмококки могут стать причиной микроповреждений миокарда, причиной токсического механизма электрофизиологических и сократительных нарушений с усугублением ХСН.

Лечение пневмококковых заболеваний у больных ХСН является сложной задачей и не всегда эффективно. Вакцинация детей с ХСН может стать клинически полезным и потенциально экономически эффективным вмешательством для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни этих пациентов. Однако, ограниченное количество исследований на тему безопасности и эффективности специфической вакцинопрофилактики у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, отсутствие четких рекомендаций и, порой, необходимых знаний у педиатров первичного звена, способствует недостаточному охвату прививками этой когорты пациентов и высокому показателю необоснованных и пролонгированных медицинских отводов.

Ввиду отсутствия конкретных рекомендаций по вакцинации детей с хронической сердечной недостаточностью, врачи-педиатры и профильные специалисты перестраховываются и генерируют ложные противопоказания к прививкам, тем самым подвергая пациентов с заболеваниями сердца риску тяжелого течения вакциноуправляемых инфекций.

В настоящее время рекомендации по респираторной вакцинации больных детей с ХСН ограничены. Как правило детям с ХСН в небольшом проценте случаев рекомендуется преимущественно плановая ежегодная вакцинация против гриппа, при этом иммунизацию против пневмококковой инфекции этим пациентам или не проводят, или проводят в очень поздние сроки. Работа по изучению безопасности и

иммунологической эффективности противопневмококковой вакцинации детей с ХСН является важной и актуальной и безусловно поможет активному внедрению иммунизации против пневмококка в этой группе больных.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Курдуп М.К. является ретроспективно-проспективным нерандомизированным когортным сравнительным исследованием, основанным на достаточном клиническом материале. Обследованы 381 пациент раннего возраста с диагностированной хронической сердечной недостаточностью, соответствующий критериям включения в исследование. На основании отечественных и зарубежных данных литературы четко сформулированы цель и задачи настоящего диссертационного исследования. Результаты оценки вакцинального статуса пациентов, данных анкетирования родителей или законных представителей, полученные лабораторные и инструментальные параметры детально проанализированы с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики. Все это в совокупности с большой выборкой и использованием широкого спектра современных обследований и тест-систем подтверждает обоснованность научных положений, полученных выводов и практических рекомендаций.

Изложенные в исследовании положения, выводы и практические рекомендации доложены педиатрическому сообществу на представительных отечественных и зарубежных конференциях. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Научная новизна исследований, значимость для практики выводов и рекомендаций диссертанта

Цели данного диссертационного исследования, задачи и положения, выносимые на защиту, научно и практически высоко значимы.

Впервые обобщены сведения по противопневмококковой вакцинации детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимся ХСН. Автором проведен анализ вакцинального статуса пациентов, показавший, к сожалению существенную роль в недостаточном охвате прививками детей с хроническими заболеваниями медицинских работников. В 80% случаев пациентам исследуемой группы после постановки диагноза оформлялся длительный отвод от профилактических прививок.

Впервые изучено влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на течение хронической сердечной недостаточности у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По результатам исследования был сделан обоснованный вывод, что вакцинация против пневмококковой инфекции не оказывает значимого отрицательного воздействия на тяжесть сердечно-сосудистой патологии. Напротив, пациенты с ХСН, привитые противопневмококковой вакциной, продолжая получать комбинированную терапию, направленную на купирование проявлений сердечной недостаточности, в отдаленном периоде демонстрируют уменьшение функционального класса ХСН в 20% случаев, а через 12 месяцев уменьшение тяжести клинических проявлений ХСН в 2% случаев.

Автором впервые, на основании иммунологических подтверждений, было доказано, что защитный эффект противопневмококковой вакцинации у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями не зависит от тяжести сердечной недостаточности или сопутствующей соматической и синдромальной патологии, а определяется лишь соответствием графику иммунизации, предусмотренному национальным календарем профилактических прививок.

На основании выводов, полученных в ходе диссертационного исследования, сформированы фундаментальные рекомендации об иммунологически эффективной схеме вакцинации против пневмококковой инфекции детей, имеющих патологию сердечно-сосудистой системы. По данным автора, кроме обязательного введения двух доз конъюгированной пневмококковой вакцины на первом году жизни и ревакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной на втором году жизни, необходимо введение бустерной дозы полисахаридной пневмококковой вакцины

детям, достигшим 24 месяцев жизни, и особенно детям, имеющим отклонения от графика профилактических прививок.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация Курдуп Марии Константиновны написана в классической форме, состоит из введения, обзора данных литературы, результатов собственных исследований, клинического примера, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем работы составляет 138 страниц машинописного текста, иллюстрированного 12 таблицами 28 рисунками, 1 приложением.

Во введении обоснована актуальность исследования, четко сформулирована цель и задачи диссертации, описаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, представлены положения, выносимые на защиту, обозначен личный вклад автора в выполнение работы.

Первая глава, посвященная обзору литературных источников, содержит подразделы, посвященные общим характеристикам сердечной недостаточности у детей, влиянию респираторной заболеваемости на тяжесть течения ХСН. В главе рассмотрены особенности течения пневмококковой инфекции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также современные рекомендации по вакцинации детей с ХСН против пневмотропных инфекций.

Вторая глава диссертационного исследования посвящена описанию материалов и методов исследования, его дизайна, критериев включения и исключения, а также клинических и лабораторно-инструментальных методов, которые были использованы в работе.

В третьей главе раскрыты результаты научной работы, а именно – анализ охвата пневмококковой вакцинацией детей с ХСН, представлена характеристика группы детей, вакцинированных и не вакцинированных против пневмококковой инфекции, в зависимости от нозологии и тяжести хронической сердечной недостаточности, особое внимание обращено на причины отклонения от графика противопневмококковой вакцинации у детей с ХСН. Согласно данным соискателя,

дети с ХСН остаются в группе с низким охватом профилактическими прививками против пневмококка, в то время как пациенты с ХСН могут быть вакцинированы в рамках национального календаря профилактических прививок в стабильном состоянии по основному заболеванию в сроки, максимально приближенные к декретированным срокам, с ограниченным набором противопоказаний. В одной из подглав рассмотрен вопрос влияния сопутствующих заболеваний на охват противопневмококковой вакцинацией детей с ХСН, продемонстрировавший, что в группе детей, не привитых против пневмококковой инфекции, значимо чаще встречались дети с сопутствующими заболеваниями, что дополнительно ограничивало право этих детей на специфическую вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции.

Четвертая глава посвящена исследованию безопасности, клинической и иммунологической эффективности иммунизации против пневмококковой инфекции детей с хронической сердечной недостаточностью. Последовательно изложены сведения о переносимости вакцинации, как в раннем, так и в отдаленном периоде, уделено внимание инфекционной заболеваемости в группе привитых и непривитых детей с ХСН. Большая подглава представляет данные о поствакцинальном иммунитете у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В ней проведен сравнительный анализ содержания специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови вакцинированных и невакцинированных больных, изучена напряженность иммунитета к пневмококку в сопоставлении со степенью ХСН, нозологией и сопутствующими заболеваниями. В качестве клинического примера приведена группа детей с ХСН с диагностированным синдромом Барта – особой когорты больных с постоянным длительным медицинским отводом от всех профилактических прививок по причине не только сердечно-сосудистых изменений, но и нейтропении, которая надолго ограничивает проведение иммунизации живыми и неживыми вакцинами у таких детей. Нами была доказана возможность, безопасность и эффективность вакцинации даже в таких случаях.

Диссертация наглядно иллюстрирована рисунками, схемами, таблицами собственных данных. Выводы и практические рекомендации полностью

соответствуют поставленным задачам исследования, имеют научную новизну и практическую ценность.

Соответствие содержания автореферата основным положениями диссертации

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, в процессе обсуждения работы с оппонентом более подробно представлен анализ причин сердечной недостаточности у оперированных и неоперированных детей с врожденными пороками сердца. Соискателем проделан убедительный разбор всех случаев. Мелкие замечания в оформлении исследования обсуждены, не являются значимыми.

При рецензировании работы в порядке дискуссии возник следующий вопрос:

С помощью иммуноферментного анализа у детей был проведен анализ титра специфических антител к капсулярному полисахариду пневмококка. На основании каких признаков положительный титр антител расценивался в качестве поствакцинального, а в каких как постинфекционный (т.е. после перенесенной пневмококковой инфекции)?

Заключение

Диссертационное исследование Курдуп Марии Константиновны на тему «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью», выполненное под руководством д.м.н., профессора Фисенко Андрея Петровича, д.м.н. Давыдовой Ирины Владимировны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оценке безопасности, клинической и иммунологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью, что имеет важное значение для педиатрии, детской кардиологии, иммунологии и здравоохранения в целом. По своей научной новизне, актуальности, теоретической и практической значимости, полноте изложения материалов и уровню внедрения диссертационная работа Курдуп М.К. соответствует требованиям п.9 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Курдуп Мария Константиновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Иммунология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Доктор медицинских наук по специальностям 14.01.08. Педиатрия, 14.01.05. Кардиология, профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца и перинатальной ультразвуковой диагностики Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы

_____Дегтярева Елена Александровна

Подпись профессора Дегтяревой Е.Н. заверяю:
Ученый секретарь Медицинского института
ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы
к.ф.н., доцент _____Максимова Т.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Медицинский институт

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8
Телефон: +7 499 936 86 20
E-mail: dgp48@yandex.ru

Дата 08.11.2024г.