ОТЗЫВ

официального оппонента, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно исследовательский институт вакцин и сывороток им И.И. Мечникова» Михаила Петровича Костинова 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

Прогноз у детей с хронической кардиальной патологией независимо от ее этиологии в настоящее время остается крайне неблагоприятным, поэтому вопросы профилактики и лечения ХСН постоянно находятся в центре внимания клиницистов. Наиболее эффективная мера предотвращения инфекции — это вакцинопрофилактика, которая в должной мере не используется у детей с хронической патологией, при этом самыми частыми причинами нарушения графика вакцинации являются длительные необоснованные медицинские отводы от прививок из-за недостаточной информации у врачей по безопасности и эффективности иммунизации для этой когорты больных. *Streptococcus pneumoniae* – один из самых грозных респираторных патогенов, он малоустойчив во внешней среде, но жизнеспособен до 2 месяцев в высушенной мокроте. Клинические исследования как в когорте взрослого, так и детского населения, показывают более высокую заболеваемость и смертность среди кардиологических пациентов с пневмококковой инфекцией. Рутинная вакцинация детей с ХСН может стать клинически полезным и потенциально экономически выгодным вмешательством для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни этих пациентов. Проблема реализации профилактических мероприятий против вакциноуправляемых инфекций у

пациентов с хроническими заболеваниями обсуждается разными специалистами, и обосновано вошла в рекомендации ведущих зарубежных медицинских организаций по вакцинации детей с хронической сердечной недостаточностью против пневмококковой инфекции в целях профилактики тяжелых осложнений и ее исходов. Однако, рекомендации по вакцинации против респираторных инфекций больных детей с ХСН все еще ограничены.

Проведенный автором обзор литературы подтвердил недостаточное количество научных работ на заданную тему как среди отечественных, так и зарубежных источников. Поэтому исследование безопасности и эффективности противопневмококковой вакцинации детей с заболеваниями сердца, сопровождающимися ХСН, является в настоящее время актуальным.

Научная новизна исследований, значимость для практики выводов и рекомендаций диссертанта

Широкий географический охват, возрастной диапазон и количество участников исследования позволили представить важные данные о вакцинальном статусе детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на территории Российской Федерации, свидетельствующие о низком уровне иммунизации от пневмококковой инфекции и вакциноуправляемых инфекций данной категории пациентов в целом. Основной целью исследования заявлена оценка безопасности, клинической и иммунологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью с учетом классификации стадий и функционального класса ХСН. Полученные результаты исследования позволили сделать вывод, что противопневмококковая иммунизация не сопровождается развитием более тяжелых или частых поствакцинальных реакций у детей с ХСН в сравнении с таковыми в общей популяции. Доказано впервые для детей первых 6 лет, что как в ранние, так и в отдаленные сроки после введения 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13), у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не отмечено нарастания стадии и/или функционального

класса хронической сердечной недостаточности. В исследовании наглядно продемонстрирована иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* в различных по клиническому статусу группах детей с ХСН, которая не зависит от тяжести хронической сердечной недостаточности, нозологической формы сердечно-сосудистой патологии, а также наличия сопутствующей соматической или синдромальной патологии. Таким образом, учитывая характер хронического заболевания, ограниченное количество публикаций на тему вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с ХСН, следует признать высокими научную новизну исследования, значимость полученных выводов и рекомендаций для практической деятельности.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследований, 2 глав с описанием собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 72 отечественных и 100 иностранных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 28 рисунками, 1 приложением.

Материал диссертации изложен грамотным научным стилем.

В первой главе автором представлена общая характеристика хронической сердечной недостаточности у детей. Особое внимание уделено влиянию *Streptococcus pneumoniae*, как одного из значимых респираторных патогенов, на тяжесть течения ХСН, описаны особенности течения пневмококковой инфекции у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Освещены данные научных источников, что именно вакцинация является ключевым инструментом для предотвращения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и раскрыты причины, препятствующие иммунизации данной когорты пациентов. Сделан достаточный обзор современных рекомендаций по вакцинации детей с ХСН против пневмотропных инфекций.

В дизайне исследования последовательно изложены все этапы работы над диссертацией, даны необходимые сведения о материалах и методах исследования.

Главы третья и четвертая являются наиболее ценными и ведущими в проведенной работе, и содержат собственные результаты исследования. Автор в соответствие с первой заявленной задачей диссертации предоставил сведениях о вакцинальном статусе детей с ХСН, свидетельствующие о недостаточном охвате прививками против *Streptococcus pneumoniae* в этой когорте больных, кроме того проведен анализ причин отклонения от графика иммунизации, который демонстрирует именно медицинский отвод как основной фактор низкого охвата противопневмококковой вакцинации. Кроме того, в третьей главе подробно представлена характеристика групп детей, вакцинированных и не вакцинированных против пневмококковой инфекции, в зависимости от нозологии и тяжести хронической сердечной недостаточности, а также влияние сопутствующих заболеваний на охват противопневмококковой вакцинацией детей с ХСН. Согласно данным, полученным Курдуп М.К, только 33% из группы детей раннего возраста с ХСН (N=381) имели завершенный курс иммунизации против пневмококковой инфекции и только 16,4% были полностью привиты против других вакциноуправляемых инфекций в рамках национального календаря. Выявленная задержка сроков вакцинации, высокий процент первичной противопневмококковой иммунизации, свидетельствует о недостаточной информированности специалистов в проведении специфической иммунопрофилактики пневмококковой инфекции.

В данном диссертационном исследовании впервые у детей с ХСН до 6 летнего возраста изучена динамика функционального клинического статуса, маркера ХСН и оценка поствакцинального иммунитета на протяжении 1,5-2 лет при различных схемах введения пневмококковой вакцины. Доказано, что степень хронической сердечной недостаточности или нозология, в том числе сопутствующая, не влияет на уровень поствакцинальных антител к *Streptococcus pneumoniae* у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В течение 12

месяцев после пневмококковой вакцинации дети с более тяжелой 2Б стадией ХСН не демонстрируют достоверного более низкого уровня антител в сравнении с пациентами с ХСН 2А и 1 стадии. В работе наглядно показано, что прививки против пневмококковой инфекции не вызывают нарушения сердечной функции, развитие более тяжелых или частых поствакцинальных реакций у детей с ХСН в сравнении с таковыми в общей популяции.

Представлен интересный клинический пример вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с ХСН с синдромом Барта, у которых, несмотря на положительную динамику со стороны сердечно-сосудистой системы, специалисты настойчиво продлевают медицинский от всех прививок, из-за имеющейся нейтропении. В то время как пациенты этой немногочисленной группы после противопневмококковой иммунизации демонстрируют достаточный уровень Anti-PCP IgG2 к серотипам *Streptococcus pneumoniae*.

Текст диссертационной работы имеет логическую последовательность. Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации выстроены закономерно и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

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

Диссертация содержит достаточный объем клинических данных, изученный с применением современных методов исследования, что в совокупности дает необходимое обоснование научным положениям. Достоверность обусловлена методологически корректным дизайном исследования с использованием современных методов статистической обработки материала, принятых в медицинской статистике и адекватной интерпретацией результатов. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с установленными требованиями и полностью соответствуют основным положениям диссертации. Результаты достаточно полно изложены в 9 научных публикациях, из который 4 статьи в рецензируемых научных журналах,

рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Принципиальных замечаний нет.

При рецензировании работы в порядке дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Уровень Anti-PCP IgG в сыворотке детей с ХСН определяли с помощью тест системы VaccZyme™ Anti-PCP IgG, где оценивался уровень специфических иммуноглобулинов к наиболее значимым серотипам *Streptococcus pneumoniae* - 1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A,12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F. По каким показателям оценивался уровень поствакцинальных антител к *Streptococcus pneumoniae*?
2. Почему для детей в возрасте до 12 мес. с патологией сердечно-сосудистой системы, как группе высокого риска по респираторной инфекции и особенностям в иммунном статусе, не рекомендуете вакцинацию против пневмококковой инфекции с использованием 3 доз препарата?

Заключение

Диссертация Курдуп Марии Константиновны на тему «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по профилактике пневмококковой инфекции у детей с хронической сердечной недостаточностью, что имеет важное теоретическое и практическое значение в для педиатрии и иммунологии.

Диссертация 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
14.00.09. Педиатрия, 14.00.36. Аллергология и иммунология,
заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий лабораторией вакцинопрофилактики
и иммунотерапии аллергических заболеваний
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РФ,
заведующий кафедрой эпидемиологии
и современных технологий вакцинации
Института профессионального образования
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) МЗ РФ

_____М.П. Костинов

Подпись профессора Костинова М.П. заверяю:
Заместитель директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
им. И.И. Мечникова»
к.м.н. _____О.В. Артемьева

Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А

Телефон: +7 495 917 49 00 E-mail: mech.inst@mail.ru

Дата 11.11.2024г.