УТВЕРЖДАЮ

Врио директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Детский научно-клинический центр
инфекционных болезней Федерального
медико-биологического агентства»
кандидат медицинских наук доцент

_____С.М.Захаренко

05 ноября 2024г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения - Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

о научно-практической ценности диссертации Курдуп Марии Константиновны на тему «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы выполненной работы

Вакцинация против пневмококковой инфекции детей раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью, является одной из основных мер профилактики тяжелого течения пневмотропных инфекций в этой когорте пациентов. Пневмококковая инфекция может спровоцировать проблему со стороны сердечно-сосудистой системы de novo или усугубить ранее имеющиеся гемодинамические нарушения. Значимость пневмококковых инфекций у детей с кардиологическими заболеваниями требует реализации профилактических мероприятий. Высокий глобальный уровень заболеваемости и смертности, связанный с пневмококковой инфекцией и осложнениями, вызванными ростом устойчивости к противомикробным препаратам в последние годы, служат основой для активных

усилий по разработке более эффективных стратегий вакцинации против пневмококковой инфекции как одного из главных способов борьбы с ней.

Существует множество исследований, доказывающих необходимость профилактики пневмотропных инфекций у детей с различными хроническими заболеваниями, однако, группа детей с патологией сердца остается недостаточно изученной. В международной и отечественной литературе имеется ограниченное количество публикаций по безопасности и эффективности противопневмококковой вакцинации у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые в основном касаются пациентов с врожденными пороками сердца, что в свою очередь способствует недостаточному охвату прививками в этой когорте пациентов и высокому показателю необоснованных и пролонгированных медицинских отводов.

В отечественных клинических руководствах по сердечной недостаточности у детей в настоящее время не предусмотрено рекомендаций по вакцинопрофилактике против пневмококковой инфекции, в то время как для взрослой когорты больных вакцинация против пневмококка давно внедрена в практику и даже рассматривается как инструмент снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Ввиду отсутствия конкретных рекомендаций по вакцинации детей с хронической сердечной недостаточностью, врачи-педиатры и профильные специалисты сталкиваются с проблемой ложных противопоказаний к прививкам, тем самым подвергая пациентов с заболеваниями сердца риску тяжелого течения вакциноуправляемых инфекций.

Все вышесказанное обусловливает актуальность, научную и практическую целесообразность диссертационного исследования М.К. Курдуп, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции при сердечно-сосудистых заболеваниях с сердечной недостаточностью у детей раннего возраста.

Научная новизна и практическая ценность диссертации

Проведенное диссертационное исследование определяет специфическую иммунопрофилактику как один из ведущих, безопасных и эффективных способов

снижения сердечно-сосудистых осложнений пневмококковой инфекции у детей с хронической сердечной недостаточностью. Впервые проанализирован охват и отклонения от графика иммунизации против пневмококковой инфекции у этих пациентов, который показал, что причиной несвоевременной или непроведенной вакцинации в 80% случаев является медицинский отвод, оформляемый педиатром или кардиологом на продолжительный срок. В то время, как проведенное диссертационное исследование доказывает, что прививки против пневмококковой инфекции не вызывают более тяжелых или частых поствакцинальных реакций у детей с ХСН в сравнении с таковыми в общей популяции, а также не оказывают значимого отрицательного воздействия на тяжесть сердечно-сосудистой патологии. Вопрос выбора объективных лабораторно-инструментальных параметров как критериев для проведения вакцинации или отказа от нее, рассмотренный в этой научной работе, затрагивает важную практическую часть профилактической иммунизации и демонстрирует приоритетность клинических признаков сердечно-сосудистой патологии при проведении иммунизации.

Проведенная сравнительная оценка поствакцинального титра антител к пневмококку у детей с разными заболеваниями сердца, стадиями ХСН и сопутствующей патологией доказывает иммунологическую эффективность противопневмококковой иммунизации у детей раннего возраста вне зависимости от перечисленных факторов, что позволяет широко применять специфическую профилактику у этих пациентов.

Впервые у детей с ХСН обоснован подход к вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием бустерной дозы вакцины для пациентов старше 24 месяцев при отклонении от графика иммунизации.

Личный вклад соискателя

Курдуп М.К. проведен анализ данных литературы по теме диссертации, сформирована база данных диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи исследования, проведены консультации и выполнена вакцинация детей с

ХСН на этапе пребывания их в стационаре, проведен анализ результатов и статистическая обработка полученных данных. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 28 рисунками, 1 приложением. Список литературы включает 72 отечественных и 100 иностранных источников. Основные данные диссертационного исследования опубликованы в 9 научных работ, в том числе в 4 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Результаты неоднократно доложены на всероссийских и международных конференциях.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты позволили соискателю сформулировать логичные выводы и дать актуальные для исследуемой группы пациентов практические рекомендации. Согласно результатам научной работы Курдуп М.К., проведение специфической иммунопрофилактики против пневмококковой инфекции детям раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью считается безопасным и иммунологически эффективным, и по срокам должно оставаться максимально приближенным к графику национального календаря профилактических прививок. Отмечено, что пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы, как и дети с другими хроническими заболеваниями, при стабильном состоянии параметров гемодинамики должны быть вакцинированы наравне со здоровыми сверстниками. Проведенный сравнительный анализ по различным формам сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся хронической сердечной недостаточностью, позволяет широко внедрять противопневмококковую иммунизацию вне зависимости от нозологии как пациентам с ХСН 1 стадии, ФК I по Ross, так и более тяжелым пациентам - с ХСН 2 стадии, ФК II-III по Ross. Оценка напряженности поствакцинального иммунитета в группах детей, имеющих различные отклонения от графика профилактических прививок, научно обосновывает не только важность соблюдения схемы вакцинации, но и поднимает один из важных практических вопросов о введении бустерной дозы

полисахаридной пневмококковой вакцины детям, достигшим 24 месяцев жизни, особенно имеющим отклонения от графика национального календаря профилактических прививок.

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования внедрены в работу кардиологического отделения и отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, а также бюджетного учреждения здравоохранения Вологодской области «Вологодская областная детская клиническая больница», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Химкинская клиническая больница», Кировского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кировская областная детская клиническая больница».

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

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования Курдуп М.К. определяется достаточным количеством клинических и лабораторных данных, корректным дизайном исследования, применением актуальных методов статистической обработки данных и современных тест-систем для оценки сывороточного уровня специфических иммуноглобулинов к наиболее значимым серотипам пневмококка. Работа выполнена на высоком теоретическом и методологическом уровне, корректно сформулирована цель и поставлены актуальные задачи, выводы достоверны и логично обоснованы, рекомендации обладают научным и практическим значением. Основные положения работы, результаты, выводы и практические рекомендации представлены в автореферате, который соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты данного диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе как специализированных кардиологических и педиатрических отделений, оказывающих помощь детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и составляющих рекомендации после выписки из стационара, так и в работе участковых кардиологов и педиатров, ответственных за диспансерное наблюдение этих пациентов и профилактику вакциноуправляемых инфекций. Результаты работы Курдуп М.К. могут быть внедрены в клинические рекомендации по ХСН у детей в раздел по профилактике инфекций (иммунизации), а также в методические и учебные материалы для обучения врачей-педиатров и профильных специалистов.

В ходе изучения диссертации возникли следующие вопросы.

Вопросы:

1. По Вашим данным «в группе вакцинированных против пневмококка на фоне проводимой терапии и отсутствия острых респираторных заболеваний, в первые 6 месяцев наблюдения на 20% сократилось количество случаев с высоким функциональным классом ХСН», однако Вы не описали, как в динамике менялся этот показатель у не привитых, можно ли связывать эти изменения с вакцинацией, а не с проводимой базисной терапией?
2. Заключая, что вариативность уровня натрийуретического пептида, как маркера сердечной недостаточности, или параметры эхокардиографического исследования, имеющие отрицательную динамику у некоторых вакцинированных пациентов, отражают лишь патогенез отдельного заболевания и не связаны с проведенной вакцинацией, следовало бы сравнить данные с группой не привитых. Это же касается описанного Вами факта, что все 8 детей с рестриктивным фенотипом кардиомиопатии в 100% случаев после вакцинации продемонстрировали нарастание уровня NTproBNP. Проводили ли Вы сопоставления с группой не привитых по указанным

параметрам? Это сделало бы Ваш вывод о безопасности вакцинации пациентов с ХСН и связи отрицательной динамики ряда маркеров с индивидуальными особенностями течения заболевания более аргументированным.

3. Вы оценивали необходимость введения дополнительных доз вакцины против пневмококка на основании иммунологических данных по уровню IgG2 антител, однако для конъюгированных вакцин преимущественно формируются антитела IgG1, кроме того антитела, формирующиеся после применения пневмококковых вакцин, не рассматриваются, как коррелят защиты, возможно целесообразнее для определения потребности в последующих ревакцинациях ориентироваться на заболеваемость?

В качестве рекомендации, поскольку группы сравнения (без ХСН) в исследовании не было, выводы о соответствии поствакцинальных реакций у пациентов ХСН и детей общей популяции стоило бы сформулировать, как соответствующие данным, представленным в инструкции к препарату.

Высказанные соображения и вопросы не являются принципиальными, что позволяет сделать следующее заключение.

Заключение

Диссертационная работа 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, выполненная под руководством д.м.н., профессора Фисенко Андрея Петровича, д.м.н. Давыдовой Ирины Владимировны является завершенной научно-квалификационной работой. В ней имеется актуальное решение научной задачи педиатрии и иммунологии по внедрению иммунологически эффективной схемы вакцинации против пневмококковой инфекции в группе детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Представленная диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов

соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции № 101 от 26.01.2023г.), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к квалификационным научным исследованиям 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Курдуп Марии Константиновны «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью» обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» России (протокол № 8 от 31 октября 2024г.).

Заведующий научно-исследовательским
отделом вакцинопрофилактики и
поствакцинальной патологии
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
доктор медицинских наук профессор С.М. Харит

Подпись доктора медицинских наук Харит Сусанны Михайловны
заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
кандидат медицинских наук доцент В.М. Волжанин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)
Адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д.9А
Телефон: 8 (812) 234-12-67; e-mail: niidi@niidi.ru ; web-сайт: http://niidi.ru