

Відгук
офіційного рецензента,
заслуженого лікаря України,
доктора медичних наук, професора Чернишової Л. І.
на дисертаційну роботу Лісовської Г.М. «Стан захищеності від
вакцинокерованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з
первинними та вторинними імунодефіцитами», представлену до
офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

Як рецензент я детально ознайомилася з науковою роботою аспірантки Ганни Лісовської і маю визначити чи відповідає дослідження критеріям, які існують до дисертацій, що надаються для отримання наукового ступеня доктора філософії.

Актуальність теми

В останні роки збільшується кількість первинних (вроджених) імунодефіцитів у наслідок підвищення настороженості лікарів та можливостей діагностики. Також спостерігається збільшення вторинних імунодефіцитів у зв'язку з застосуванням імуносупресивної терапії при автоімунних захворюваннях, лейкемії, а особливо у зв'язку з розширенням показань для проведення трансплантації органів та тканин, при якій застосовується особливо агресивна імуносупресія.

Основним проявом як первинних, так і вторинних імунодефіцитів є інфекційний синдром. Єдиним методом профілактики інфекцій є вакцинація. Але виникають питання ефективності існуючих методів проведення вакцинації при імунодефіцитах.

Саме цим актуальним питанням присвячена робота Ганни Лісовської.

Дисертація була фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Стан захищеності від вакцинкерваних інфекцій та шляхи його покращення у

пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами». № держреєстрації 0117U006429.

Методологія дослідження адекватна поставленій меті та завданню. Використовувались сучасні методики імунологічного обстеження та визначення поствакцинальних антитіл. У дослідження було включено достатня кількість спостережень, які дають змогу отримати обґрунтовані висновки.

Наукова новизна

Вперше дана характеристика вторинного імунодефіциту, який виникає на тлі сучасної імуносупресивної терапії.

Встановлено дефіцит В-клітин та абсолютної кількості натуральних кілерів. Виявлена тенденція до зниження імуноглобулінів всіх основних трьох основних класів. Суттєве зниження рівнів імуноглобулінів виявлено при нефротичному синдромі.

Показана залежність від дози імуносупресивної терапії, а саме зниження рівнів усіх імуноглобулінів при високодозовій імуносупресивній терапії.

Доведено, що вторинний імунодефіцит виникає переважно при високодозовій терапії імуносупресантами.

Встановлено, що вторинний імунодефіцит проявлявся значно більшою частотою перенесених інфекцій порівняно зі здоровими дітьми.

Показано, що сучасний вітчизняний імуноглобулін, який застосовується при первинному дефіциті антитілоутворення, здебільшого забезпечує захист від основних вакцинерованих інфекцій, за винятком поліомієліту, від якого більше 60% обстежених не мають захисного титру антитіл.

Показано, що у пацієнтів з первинними імунодефіцитами зі збереженою, хоча і зниженою функцією антитілоутворення, яким проводилися щеплення за існуючою для здорових дітей схемою, спостерігається висока частка дітей, у яких був наявний високий рівень антитіл проти вакцинерованих інфекцій. Тобто обґрунтовується існуюча рекомендація при первинних імунодефіцитах зі збереженою, хоча і зниженою функцією антитілоутворення проводити вакцинацію.

Встановлено, що у значної частки дітей з вторинним імунодефіцитом, яким проводилася вакцинація, в результаті імуносупресії втрачається захисний рівень антитіл. Ці дані обґрунтовують необхідність перевірки поствакцинальних антитіл після закінчення імуносупресивної терапії для вирішення питання про призначення бустерної дози вакцини.

Практична значущість

Дослідженнями обґрунтовано персоніфікований підхід проведення щеплень при первинних та вторинних імунодефіцитах для підвищення стану захищеності від вакцинкерованих інфекцій.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність у цілому, зауваження

Дисертація побудована за класичною схемою та містить усі необхідні розділи, в тому числі анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел, додаток. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, у тому числі: 5 статей в періодичних наукових виданнях, які внесено до наукометричної бази Scopus; 1 стаття у наукових фахових виданнях України (категорія А/В); 3 тез та стендових доповідей. Роботу викладено за загальноприйнятою формою на 183 сторінках машинописного тексту. Бібліографія складається з 248 джерел (кирилицею – 36, латиницею – 201). Робота містить 36 таблиць, 12 рисунків.

В анотації стисло сформульовано вибір напрямку, мету, завдання і методи дослідження, наукову новизну та практичну значущість проведеного дослідження, основні результати роботи.

У вступі автором обґрунтовано актуальність обраної теми роботи, яка присвячена розробці рекомендацій щодо покращення імунного захисту проти інфекцій шляхом дослідження стану захищеності від вакцин керованих інфекцій дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами. Здобувач чітко формулює мету і завдання роботи, демонструє наукову новизну з розкриттям її

сутності і практичну значущість отриманих результатів, а також особистий внесок у виконання дисертації.

У 1 розділі «Огляд літератури» наведено аналіз актуальних літературних джерел, що відображають сучасний стан проблеми. Автор розкриває сучасні дані про клінічні прояви первинних імунодефіцитів у дітей, схильність до частих вірусних та бактеріальних інфекцій, які мають затяжний і ускладнений перебіг, приводять до формування незворотних уражень органів і систем. Дисертанткою проаналізовані останні міжнародні літературні дані відносно підходів до вакцинації дітей з різними формами імунодефіцитів, безпеки та ефективності вакцин при первинних імунодефіцитах, особливостей імунного захисту проти вакцинкерованих інфекцій дітей з гіпогамаглобулінеміями, що отримують замісну терапію препаратами імуноглобулінів. Також наведені сучасні дані щодо вакцинації дітей, що отримують імуносупресивну терапію. Огляд літератури обґрунтовано визначає актуальність та доцільність обраного напрямку досліджень та демонструє високий рівень обізнаності авторки щодо актуального стану проблеми.

Розділ 2 відображає правильність методичного і методологічного підходу до виконання роботи. Автором доцільно і вірно виконано підбір об'єктів для обстеження, вибір методів дослідження, які включають оцінку імунного статусу пацієнтів з первинними імунодефіцитами в залежності від ступеня тяжкості імунодефіциту та порушення функції антитіл, визначення показників імунного захисту проти вакцин керованих інфекцій у дітей з різними формами первинних імунодефіцитів та у дітей, що отримують імуносупресивну терапію. Отримані результати математично оброблені сучасними методами статистичного аналізу.

У 3 розділі представлені результати власного дослідження, які присвячені оцінці частоти та характеру інфекційних захворювань у дітей з первинними імунодефіцитами. Проаналізовані особливості інфекційного синдрому у дітей з первинними імунодефіцитами і визначено, що у дітей з дефіцитами антитілоутворення частіше відмічались тяжкі рецидивуючі бактеріальні інфекції, вища частота пневмоній і хронічних уражень бронхолегеневої системи порівняно з групою дітей з первинними

імунодефіцитами із збереженою функцією продукції антитіл. Виявлені відмінності імунологічних показників у дітей з різними формами первинних імунодефіцитів, що може призводити до порушення імунного захисту після вакцинації у дітей цих груп. Автором виділені особливості кількісних показників гуморальної ланки імунної системи у дітей з первинними імунодефіцитами, функція якої є визначальною у формуванні відповіді на щеплення.

Розділ 4 присвячений визначенню клінічних проявів інфекційного синдрому у дітей, що отримують імуносупресивну терапію. На підставі проведеного клініко-імунологічного дослідження виявлено, що проведення імуносупресивної терапії асоціюється з вищою захворюваністю на бактеріальні інфекції з хронічним перебігом і розвитком ускладнень. Аналіз впливу високодозової імуносупресивної терапії продемонстрував вища частота повторних пневмоній. При дослідженні імунологічних показників дітей, що отримують імуносупресивну терапію, виявлено зниження кількості В-лімфоцитів, але продукція імуноглобулінів сироватки крові була збережена. Представлені дані дають можливість обґрунтовано розробляти рекомендації щодо вакцинації дітей, що отримують імуносупресивну терапію.

У розділі 5 представлений аналіз показників імунного захисту проти вакцинерованих інфекцій у імуноскомпрометованих дітей досліджуваних груп. Продемонстрована здатність до адекватної відповіді на вакцинацію у дітей з імунодефіцитами із збереженою функцією антитілоутворення. Замісна терапія препаратами імуноглобулінів є ефективною в контексті пасивної імунізації проти вакцинерованих інфекцій. Проведено оцінку поствакцинального імунітету у дітей на імуносупресивній терапії з визначенням адекватної напруженості імунного захисту проти більшості інфекцій. Представлені дисертантом дані обґрунтовують доцільність подальшої роботи у розробці рекомендації по покращенню імунного захисту проти вакцинерованих інфекцій у імуноскомпрометованих дітей.

У розділі - «Аналіз та узагальнення результатів» - узагальнені отримані дані. Висновки та практичні рекомендації повністю адекватні меті, завданням. сформульовані чітко, ретельно зважені і обмислені.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли деякі зауваження і пропозиції переважно технічного характеру. Останній розділ – аналіз та обговорення отриманих результатів – перевантажений літературними даними, з якими не проводиться порівняння власних результатів і які мають бути перенесені у відповідний розділ. Зауваження є такими, що легко виправити, і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

При вивченні матеріалів дисертації виникли питання:

- 1) В дослідженні імунітету при імуносупресивній терапії крім дефіциту В-клітин та натуральних кілерів, була суттєво збільшена абсолютна кількість Т-лімфоцитів. Як це можна пояснити? Чи спостерігалось таке явище у інших дослідників?
- 2) Під Вашим спостереженням були діти, яким призначалась імуносупресивна терапія протягом восьми років. Прохання уточнити, як саме проводилась супресивна імунотерапія?
- 3) Серед Ваших рекомендацій для дітей з первинним дефіцитом антитілоутворення є рекомендація, що в періоди підвищеного ризику інфекцій інактивовані вакцини можуть застосовуватися у таких пацієнтів. На яку імунологічну відповідь тут можна розраховувати при повному дефіциті антитілоутворення?
- 4) За Вашими даними, вітчизняний імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення захищає від вакцинкерованих інфекцій за виключенням поліомієліту. Як можна це пояснити?

Висновок

Таким чином, дисертаційна робота Лісовської Ганни Миколаївни на тему «Стан захищеності від вакцинокерованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами», виконана на сучасному методичному й методологічному рівнях із застосуванням адекватних

клінічних, аналітичних та статистичних методів під керівництвом доктора медичних наук, професора А.П. Волохи, в якій запропоновано вирішення актуальної для педіатрії задачі – шляхів покращення імунного захисту імуноскомпрометованих дітей проти вакцинкерованих інфекцій. За своєю актуальністю, науковою і практичною новизною дисертація Лісовської Г.М. на тему «Стан захищеності від вакцинокерованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами» відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, а її виконавець, Ганна Лісовська, заслуговує присудження наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю «Педіатрія». Після корекції вказаних зауважень робота може бути рекомендована до наступного етапу захисту.

Рецензент:

заслужений лікар України,

доктор медичних наук, професор

Чернишова Людмила Іванівна,

Національний університет охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ,

професор кафедри педіатрії, неонатології,

дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології



Верхня -
Людмила Чернишова
Секретар