

Відгук
офіційного опонента,
доктора медичних наук, професора,
члена-кореспондента НАМН України,
директора Державної установи
«Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України»
Задорожної Вікторії Іванівни
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»

Актуальність теми. Дисертаційна робота Лісовської Г.М. (№ держреєстрації 0117U006429) присвячена актуальній проблемі сучасної педіатрії та клінічної імунології — підвищенню рівня захищеності від вакцинокерованих інфекцій пацієнтів із первинними імунодефіцитами та вторинними формами імуносупресії. Хронічні захворювання та імуносупресія підвищують ризик тяжкого перебігу вакцинокерованих інфекцій, а стандартні підходи до імунізації для таких пацієнтів не завжди достатньо обґрунтовані чи адаптовані.

У дітей з ослабленим імунітетом часто формується неповноцінна імунна відповідь на щеплення, а ефективність вакцинації залежить від типу імунодефіциту та ступеня імуносупресії. В Україні відсутні системні дані щодо рівня імунного захисту у дітей із первинними імунодефіцитами та тих, хто знаходиться на імуносупресивній терапії, хоча вони залишаються групою ризику щодо цих інфекцій.

Виконане дослідження ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі із застосуванням сучасних лабораторних та клінічних методів і має практичне значення для оцінки ефективності вакцинації та своєчасного призначення замісної терапії.

Наукова новизна. Вперше в Україні проведено комплексне дослідження стану імунного захисту проти вакцинокерованих інфекцій у дітей з різними формами первинних імунодефіцитів (ПІД) та дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Встановлено ефективність активної імунопрофілактики у дітей з ПІД зі збереженою або частково збереженою антитілоутворюючою функцією, а також доцільність замісної терапії внутрішньовенними імуноглобулінами у дітей з порушенням утворення антитіл для забезпечення захисного рівня антитіл проти вакцинокерованих інфекцій.

Вперше наведено клініко-імунологічну характеристику дітей на імуносупресивній терапії та показано, що більшість таких дітей, вакцинованих

до початку терапії, зберігають імунний захист, а рівні специфічних антитіл корелюють із дозою імуносупресивного лікування. Досліджено стан пасивного імунітету у дітей на замісній терапії імуноглобуліном та встановлено, що вона забезпечує захист від кору, краснухи, дифтерії та правця.

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика № держреєстрації 0117U006429 «Стан захищеності від вакцинокерованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами».

Практичне значення. Отримані результати дозволяють:

1. Удосконалити підходи до активної імунопрофілактики у дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою або частково збереженою антитілоутворюючою функцією шляхом індивідуалізованої оцінки напруженості поствакцинального імунітету. Запропоновано орієнтовний підхід до періодичного моніторингу рівня специфічних антитіл з метою своєчасного виявлення осіб із їх зниженням. Результати дослідження можуть бути використані для обґрунтування необхідності додаткової вакцинації або бустерних доз за наявності клінічних та епідеміологічних показань з урахуванням індивідуального стану пацієнта та чинних клінічних протоколів.
2. Планувати замісну терапію внутрішньовенними імуноглобулінами у дітей з дефіцитом антитіл для забезпечення ефективного імунного захисту від вакцинокерованих інфекцій.
3. Удосконалено підходи до вакцинації дітей, які отримують імуносупресивну терапію, шляхом індивідуалізації термінів і умов проведення щеплень відповідно до чинних клінічних протоколів. Обґрунтовано доцільність планування вакцинації до початку імуносупресивної терапії (за можливості — не пізніше ніж за два тижні), а також необхідність ретельної оцінки ступеня імуносупресії при вирішенні питання щодо застосування живих вакцин.
4. Оцінювати своєчасність щеплень та їх облік у базах даних, що сприятиме підвищенню ефективності профілактичних заходів у педіатричній практиці.

Результати дисертації можуть бути використані для формування клінічних та профілактичних рекомендацій, а також протоколів ведення дітей з первинними імунодефіцитами та на імуносупресивній терапії, що сприяє підвищенню ефективності імунопрофілактики в Україні.

Оцінка змісту дисертації та її завершеність. Дисертаційна робота Лісовської Г.М. виконана відповідно до класичної структури. Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг роботи становить 192 сторінки машинописного тексту, включно з 37 таблицями та 12 рисунками. Бібліографія налічує 248 джерел.

За матеріалами дисертації здобувачка опублікувала 9 наукових праць: 6 статей (з них 5 опубліковано в періодичних наукових виданнях, проіндексованих у Scopus, 1 стаття — у провідному фаховому виданні, рекомендованому Департаментом атестації кадрів МОН України) та 3 тези доповідей у матеріалах всеукраїнських і міжнародних наукових конференцій, з'їздів та конгресів.

Анотація стисло і чітко відображає напрямок дослідження, його мету, завдання та методи, наукову новизну та практичне значення, а також основні результати роботи.

У вступі аргументовано актуальність теми, яка присвячена удосконаленню підходів до імунопрофілактики та ведення пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами, зокрема при гіпогаммаглобулінеміях. Авторка чітко формулює мету та завдання роботи, розкриває наукову новизну, демонструє практичну значущість результатів, а також окреслює власний внесок у виконання дисертаційного дослідження.

Робота виконана на достатньому клінічному матеріалі, побудована за сучасними методологічними підходами, що забезпечує наукову завершеність, достовірність і практичну цінність отриманих результатів.

У розділі 1 «Огляд літератури» наведено аналіз актуальних літературних джерел, що відображають сучасний стан проблеми. Автор приділяє особливу увагу первинним дефіцитам антитіл, зокрема різним формам гіпогаммаглобулінемії, їх віковим особливостям клінічного дебюту, характеру та частоті інфекційного синдрому, ризику розвитку хронічної патології бронхолегеневої системи, включаючи формування бронхоектазів, тяжких бактеріальних інфекцій, а також аутоімунних ускладнень. Узагальнено сучасні підходи до лабораторної діагностики гуморальної недостатності, зокрема оцінки рівнів сироваткових імуноглобулінів основних класів, аналізу субпопуляцій В-лімфоцитів та функціональної спроможності антитілоутворення. Висвітлено клінічне значення зниження рівнів імуноглобулінів у формуванні інфекційного синдрому, що має важливе значення для своєчасної верифікації діагнозу та визначення лікувальної тактики.

Поряд із цим детально висвітлено особливості формування вторинної гіпогаммаглобулінемії у дітей, які отримують імуносупресивну терапію, зокрема глюкокортикостероїди та інші імуномодуючі препарати. Розглянуто механізми пригнічення гуморальної імунної відповіді, зниження продукції імуноглобулінів та зміни функціональної активності В-клітин унаслідок медикаментозного впливу. Проаналізовано клінічні особливості перебігу інфекційного синдрому в цієї категорії пацієнтів, визначено фактори ризику розвитку рецидивуючих та затяжних інфекцій, а також обґрунтовано необхідність регулярного моніторингу показників імунного статусу з метою своєчасного виявлення імунної недостатності.

У роботі ґрунтовно висвітлено показання до призначення внутрішньовенної замісної терапії імуноглобулінами, розкрито механізми її імуномодуючої дії та принципи індивідуалізації дозування залежно від

клінічної ситуації. Проаналізовано вплив терапії на частоту та тяжкість інфекційних ускладнень, тривалість госпіталізацій, потребу в антибактеріальній терапії та показники якості життя пацієнтів. Обґрунтовано доцільність застосування замісної терапії з урахуванням рівнів сироваткових імуноглобулінів, частоти рецидивуючих інфекцій та клінічного перебігу основного захворювання.

Таким чином, викладений матеріал демонструє системний підхід до аналізу проблеми гуморальної імунної недостатності як при первинних імунодефіцитах, так і в умовах медикаментозної імуносупресії, а також обґрунтовує актуальність оцінки стану захищеності від вакцинокерованих інфекцій у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами. Представлений огляд створює належне теоретичне підґрунтя для проведення комплексного клініко-імунологічного дослідження з аналізом показників післявакцинального імунітету та ефективності імунопрофілактики в цієї категорії пацієнтів.

У розділі 2 надано характеристику матеріалів і методів дослідження, обґрунтовано дизайн роботи, етапність її виконання, принципи формування клінічних груп та описано використані клінічні, імунологічні, лабораторні й статистичні методи.

Дослідження проводилося у 2 послідовних етапи. На першому етапі здійснено епідеміологічний аналіз із визначенням вакцинального статусу дітей із різними варіантами ПД та дітей із ревматичними і нефрологічними захворюваннями, які отримують імуносупресивну терапію, а також проведено збір і аналіз клініко-анамнестичних даних, включаючи інформацію щодо перебігу інфекційного синдрому, особливостей основного захворювання та характеру терапії. На другому етапі вивчено стан післявакцинального імунітету проти вакцинокерованих вірусних і бактеріальних інфекцій, а також фактори, що можуть впливати на формування і збереження специфічної імунної відповіді у дітей із ПД та вторинними імунодефіцитами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Стан захищеності від вакцинокерованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами», № держреєстрації 0117U006429. Дослідження виконане з дотриманням принципів біоетики та відповідно до вимог чинного законодавства, за наявності інформованої згоди батьків або законних представників дітей.

У дослідження включено 200 дітей віком від 1 до 18 років, серед яких сформовано чотири групи: групу порівняння (здорові діти) та три основні клінічні групи — дітей із ПД зі збереженою функцією антитілопродукції, дітей із ПД із дефіцитами антитілоутворення, які отримували замісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном, та дітей, які перебували на імуносупресивній терапії з приводу ревматичних і нефрологічних захворювань. Наведено детальну характеристику віку, статі, нозологічної структури, тривалості та виду терапії в кожній групі. Окремо описано особливості замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном у дітей із

дефіцитами антитілоутворення та умови визначення післявакцинальних антитіл у період між введеннями препарату.

Методична частина включала клінічне обстеження, аналіз анамнестичних даних, оцінку інфекційного синдрому, визначення показників імунного статусу (рівнів імуноглобулінів IgG, IgA, IgM, субпопуляцій лімфоцитів методом проточної цитофлуориметрії). Для оцінки стану післявакцинального імунітету застосовано імуноферментні методи визначення специфічних антитіл класу IgG до поліомієліту, дифтерії, правця, кору та краснухи з використанням стандартизованих тест-систем та визначенням захисних рівнів антитіл.

У цьому розділі також наведено принципи статистичної обробки отриманих результатів, включаючи опис використаних параметричних і непараметричних методів аналізу, критерії оцінки достовірності відмінностей, розрахунок співвідношення шансів та довірчих інтервалів. Розміри вибірок обґрунтовані з урахуванням необхідної статистичної потужності та рівня значущості.

Таким чином, розділ 2 відображає дизайн дослідження, структуру вибірки, етапність виконання роботи, комплекс застосованих клінічних та лабораторних методів і забезпечує методологічну обґрунтованість отриманих у подальших розділах результатів.

У **3 розділі** представлено клініко-імунологічну характеристику дітей із різними варіантами первинних імунодефіцитів та наведено порівняльний аналіз отриманих показників із даними здорових дітей.

У **підрозділі 3.1** наведено детальну характеристику клінічних та імунологічних показників у здорових дітей, які становили групу порівняння. Проаналізовано демографічні показники (вік, стать, антропометричні характеристики), частоту інфекційних захворювань в анамнезі, а також середні значення показників клітинної та гуморальної ланок імунітету. Встановлено популяційні особливості частоти респіраторних та інших інфекцій у практично здорових дітей, що дозволило сформувати референтну базу для подальшого порівняльного аналізу. Наведено середні значення субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, NK-клітин) та рівнів сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG.

У **підрозділі 3.2** представлено розгорнуту клініко-імунологічну характеристику дітей із ПІД зі збереженою функцією продукції антитіл (І група). Проведено аналіз структури та частоти інфекційної патології в анамнезі, визначено спектр рецидивуючих та тяжких інфекційних процесів, включаючи бактеріальні ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів, гнійно-запальні процеси шкіри та м'яких тканин, інвазивні інфекції (сепсис, остеомієліт, вісцеральні абсцеси), а також вірусні ураження при комбінованих формах імунодефіциту.

Показано, що діти І групи достовірно частіше порівняно з групою порівняння хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції, отити, синусити, бронхіти, пневмонії та флегмони. У частини пацієнтів інфекційний процес мав рецидивуючий або хронічний характер із формуванням ускладнень

(бронхоектази, хронічний бронхіт), що свідчить про клінічну значущість навіть за умов збережених або близьких до нормальних рівнів загальних імуноглобулінів.

Наведено особливості клінічного перебігу окремих нозологічних форм первинних імунодефіцитів (дефіцит субкласів IgG, селективний дефіцит IgA, гіпер-IgE синдром, синдром Ді Джорджі, транзиторна гіпогаммаглобулінемія, комбіновані імунодефіцити тощо), включаючи тяжкі бактеріальні та вірусні ураження, ускладнення після вакцинації БЦЖ, аутоімунні прояви та лімфопроліферативні стани.

Проведено порівняльний аналіз середніх значень показників субпопуляцій лімфоцитів між дітьми I групи та здоровими дітьми. Виявлено статистично значущі відмінності зниження абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), цитотоксичних Т-клітин (CD8+), В-лімфоцитів (CD19+), NK-клітин, а також загальної кількості лімфоцитів, що відображає імунологічну гетерогенність групи та наявність комбінованих порушень імунітету у частини пацієнтів.

Таким чином, у розділі 3 продемонстровано клінічну та імунологічну гетерогенність дітей із ПД, визначено характерні інфекційні фенотипи для окремих нозологічних форм, встановлено статистично значущі відмінності показників клітинної ланки імунітету порівняно зі здоровими дітьми, що обґрунтовує необхідність подальшого аналізу стану післявакцинального імунітету у цієї категорії пацієнтів.

Розділ 4 присвячений клініко-імунологічній характеристиці дітей, які отримували імуносупресивну терапію, з аналізом їх анамнезу щодо інфекційних захворювань, частоти та тяжкості інфекційних і токсичних ускладнень, особливостей перебігу супутньої соматичної патології, а також оцінці стану клітинної ланки імунітету залежно від виду основного захворювання та дози імуносупресивної терапії.

У розділі наведено характеристику 34 дітей, які отримували глюкокортикостероїдну терапію з/без цитостатиків з приводу нефротичного синдрому, аутоімунного лімфопроліферативного синдрому, ювенільного ревматоїдного артриту, ювенільної системної склеродермії, системного червоного вовчака та недиференційованого дифузного захворювання сполучної тканини. Проаналізовано анамнестичні дані щодо частоти інфекційних захворювань, встановлено відмінності порівняно з групою здорових дітей та визначено спектр інфекційних захворювань, які переважали у цієї категорії пацієнтів.

Показано, що у дітей, які отримували імуносупресивну терапію, достовірно частіше реєструвалися гострі респіраторні вірусні інфекції, бронхіти, стоматити, кон'юнктивіти, інфекції м'яких тканин, хронічні інфекції нирок, а також тяжкі бактеріальні та грибові ускладнення, включно з сепсисом, емпіємою плеври, генералізованою герпетичною інфекцією та інвазивним аспергільозом. Показано вищу частоту хронічного та рецидивуючого перебігу інфекційних процесів у дітей цієї групи.

Окремо проаналізовано клінічні особливості інфекційної патології залежно від нозології, з приводу якої призначалася імуносупресивна терапія, а також частоту токсичних ускладнень хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем. Показано, що токсичні ускладнення частіше виникали у дітей із ревматологічною патологією.

У розділі також представлено результати порівняльного аналізу показників клітинної ланки імунітету. Виявлено достовірні відмінності середніх значень Т-лімфоцитів (CD3+), В-лімфоцитів (CD19+) та NK-клітин (CD3-CD16+CD56+) у дітей, які отримували імуносупресивну терапію, порівняно з групою здорових дітей. Встановлено зниження показників В-лімфоцитів і NK-клітин при відносному підвищенні частки Т-лімфоцитів.

Проаналізовано вплив дози імуносупресивної терапії на клінічні та імунологічні показники. Встановлено, що високодозова імуносупресивна терапія асоціювалася з більшою частотою рецидивуючих та ускладнених пневмоній, хронічних інфекцій нирок і токсичних ускладнень, а також із більш вираженими змінами субпопуляцій лімфоцитів, що свідчить про дозозалежний характер імунологічних порушень.

Розділ 5 присвячений вивченню стану специфічного імунітету в імуноскомпроментованих дітей проти вакцинокерованих бактеріальних та вірусних інфекцій (правця, дифтерії, поліомієліту, кору та краснухи) та аналізу їх вакцинального статусу. На першому етапі проведено оцінку вакцинального статусу та серологічних показників у здорових дітей (n=50), які склали групу порівняння. Встановлено високий рівень охоплення щепленнями проти дифтерії, правця, поліомієліту, кору та краснухи. Більшість дітей мали захисні рівні антитіл проти правця (88%), дифтерії (76%), кору (100%) та краснухи (90%). Отримані дані використано як контрольні при подальшому порівняльному аналізі.

У дітей із первинними імунодефіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення (І група) встановлено відсутність статистично значущих відмінностей середніх рівнів специфічних антитіл проти досліджуваних вакцинокерованих інфекцій порівняно зі здоровими дітьми. Водночас виявлено, що лише 57,7% дітей цієї групи мали захисний рівень антитіл проти дифтерії, що додатково підкреслює той факт, що такі діти є групою ризику щодо цієї інфекції. Разом з тим більшість дітей цієї категорії сформували адекватну імунну відповідь на вакцинацію проти кору та краснухи.

У дітей із ППД із дефіцитом антитілоутворення (ІІ група), які отримували замісну терапію препаратами імуноглобуліну, вакцинація не проводилася. Оцінка передтрансфузійних рівнів антитіл показала, що, у більшості пацієнтів зберігалися захисні рівні антитіл проти правця, дифтерії, кору та краснухи. Для поліомієліту встановлено прямі кореляційні зв'язки між дозою імуноглобуліну та рівнями специфічних антитіл, а також зворотні кореляції з інтервалом між інфузіями, що підтверджує залежність рівня серопротекції від режиму замісної терапії.

У дітей, які отримували імуносупресивну терапію (ІІІ група), визначення післявакцинальних антитіл проводили на тлі лікування. Середні рівні специфічних антитіл проти правця, дифтерії, поліомієліту, кору та краснухи не відрізнялися від показників здорових дітей. Більшість пацієнтів зберігали захисний рівень антитіл проти бактеріальних інфекцій, однак частота серопротекції проти кору була достовірно нижчою порівняно з групою контролю. Встановлено, що рівні антитіл не залежали від дози імуносупресивної терапії.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що діти з ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення здатні формувати адекватну післявакцинальну імунну відповідь, однак потребують серологічного моніторингу, зокрема до дифтерії. Замісна терапія імуноглобулінами забезпечує достатній рівень захисту від більшості вакцинокерованих інфекцій. У дітей, щеплених до початку імуносупресивної терапії, зберігається переважно достатній імунний захист, окрім кору, що потребує підвищеної уваги та контролю післявакцинального імунітету в цієї категорії пацієнтів.

У розділі 6 автор надає практичні рекомендації щодо вакцинації проти вірусних і бактеріальних інфекцій дітей із різними варіантами ПІД та вторинних імунодефіцитів на підставі результатів проведеного клініко-імунологічного дослідження та оцінки стану післявакцинального імунітету. Було узагальнено результати імунного статусу, вакцинального анамнезу та рівнів специфічних антитіл у дітей з ПІД і дітей, які отримували імуносупресивну терапію, що дозволило сформувати диференційований підхід до імунопрофілактики залежно від варіанту імунної недостатності.

Показано, що діти з ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення за відсутності тяжких порушень Т- та В-клітинної ланок імунітету здатні формувати адекватну імунну відповідь на введення вакцинних антигенів, у тому числі живих вакцин. Водночас встановлено зниження рівня серопротекції проти дифтерії.

У дітей з ПІД із дефіцитом антитілоутворення активна вакцинація є малоефективною, а основним методом профілактики інфекційних хвороб залишається регулярна замісна терапія препаратами імуноглобуліну. Обґрунтовано протипоказання до застосування живих вакцин у цієї категорії пацієнтів та визначено необхідність лабораторного контролю рівнів специфічних антитіл з метою корекції дози та інтервалів введення імуноглобуліну.

Окремо сформульовано рекомендації щодо вакцинації дітей з вторинними імунодефіцитами, зокрема тих, які отримують імуносупресивну терапію. Встановлено, що імуносупресивне лікування асоціюється зі змінами показників клітинної та гуморальної ланок імунітету та зниженням серопротекції проти окремих вакцинокерованих інфекцій, насамперед кору. На цій підставі рекомендовано завершення базового курсу щеплень до початку імуносупресивної терапії.

Розроблено підходи до моніторингу післявакцинального імунітету, що передбачають регулярне визначення рівнів специфічних антитіл, особливо у

У дітей, які отримували імуносупресивну терапію (ІІІ група), визначення післявакцинальних антитіл проводили на тлі лікування. Середні рівні специфічних антитіл проти правця, дифтерії, поліомієліту, кору та краснухи не відрізнялися від показників здорових дітей. Більшість пацієнтів зберігали захисний рівень антитіл проти бактеріальних інфекцій, однак частота серопротекції проти кору була достовірно нижчою порівняно з групою контролю. Встановлено, що рівні антитіл не залежали від дози імуносупресивної терапії.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що діти з ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення здатні формувати адекватну післявакцинальну імунну відповідь, однак потребують серологічного моніторингу, зокрема до дифтерії. Замісна терапія імуноглобулінами забезпечує достатній рівень захисту від більшості вакцинованих інфекцій. У дітей, щеплених до початку імуносупресивної терапії, зберігається переважно достатній імунний захист, окрім кору, що потребує підвищеної уваги та контролю післявакцинального імунітету в цієї категорії пацієнтів.

У розділі 6 автор надає практичні рекомендації щодо вакцинації проти вірусних і бактеріальних інфекцій дітей із різними варіантами ПІД та вторинних імунодефіцитів на підставі результатів проведеного клініко-імунологічного дослідження та оцінки стану післявакцинального імунітету. Було узагальнено результати імунного статусу, вакцинального анамнезу та рівнів специфічних антитіл у дітей з ПІД і дітей, які отримували імуносупресивну терапію, що дозволило сформувати диференційований підхід до імунопрофілактики залежно від варіанту імунної недостатності.

Показано, що діти з ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення за відсутності тяжких порушень Т- та В-клітинної ланок імунітету здатні формувати адекватну імунну відповідь на введення вакцинних антигенів, у тому числі живих вакцин. Водночас встановлено зниження рівня серопротекції проти дифтерії.

У дітей з ПІД із дефіцитом антитілоутворення активна вакцинація є малоефективною, а основним методом профілактики інфекційних хвороб залишається регулярна замісна терапія препаратами імуноглобуліну. Обґрунтовано протипоказання до застосування живих вакцин у цієї категорії пацієнтів та визначено необхідність лабораторного контролю рівнів специфічних антитіл з метою корекції дози та інтервалів введення імуноглобуліну.

Окремо сформульовано рекомендації щодо вакцинації дітей з вторинними імунодефіцитами, зокрема тих, які отримують імуносупресивну терапію. Встановлено, що імуносупресивне лікування асоціюється зі змінами показників клітинної та гуморальної ланок імунітету та зниженням серопротекції проти окремих вакцинованих інфекцій, насамперед кору. На цій підставі рекомендовано завершення базового курсу щеплень до початку імуносупресивної терапії.

Розроблено підходи до моніторингу післявакцинального імунітету, що передбачають регулярне визначення рівнів специфічних антитіл, особливо у

дітей з високодозовою імуносупресивною терапією та при нефротичному синдромі, з урахуванням можливих втрат імуноглобулінів.

Таким чином, у цьому розділі автор пропонує свою точку зору щодо індивідуалізованої імунопрофілактики для дітей з ПД та вторинними імунодефіцитами, що базується на попередній оцінці імунного статусу, подальшому серологічному моніторингу.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» узагальнено отримані результати, проведено їх обговорення з урахуванням даних світового і вітчизняного наукового досвіду, обґрунтовано власну наукову позицію про особливості імунної відповіді, післявакцинального захисту дітей з ПД та вторинними імунодефіцитами, оптимізацію імунопрофілактики в цієї категорії пацієнтів.

Висновки чітко сформульовані, науково обґрунтовані, є логічним узагальненням отриманих результатів та повній мірі розкривають мету й завдання дослідження, також вони мають практичну спрямованість щодо удосконалення підходів до підвищення захищеності дітей з різними варіантами імунної недостатності від вакцинокерованих інфекцій.

При опрацюванні матеріалів дисертації виникли наступні зауваження та запитання:

1. Ми не згодні з підходом дисертантки до оцінки стану імунітету проти поліомієліту. Збудниками цієї інфекції є поліовіруси типів 1, 2 та 3, між якими не існує крос-імунітету. Тому досліджувати концентрацію специфічних Ig G та оцінювати ступінь захищеності необхідно до вірусу кожного типу, а не сумарно.
2. Також ми не згодні з рекомендаціями щодо щорічного контролю стану специфічного імунітету до вакцинокерованих інфекцій, що вивчалися, з метою додаткової вакцинації пацієнтів у разі втрати ними захисного рівня антитіл. Додаткова вакцинація не може бути необмеженою протягом життя, а повинна регламентуватися певними ризиками, зокрема епідеміологічними, що необхідно врахувати при впровадженні рекомендацій.
3. Також виникає питання щодо матеріальних витрат на такі обстеження, чи Ви передбачаєте їх проведення за державні кошти чи за кошти батьків? Це ж стосується й додаткової вакцинації, яка зараз за бюджетні кошти не передбачена, не регламентується ні інструкцією до застосування лікарського засобу виробником, ні нормативною документацією.
4. Як Ви оцінюєте ризик вакциноасоційованих інфекцій при додатковій вакцинації живими вакцинами пацієнтів з імунодефіцитними станами? Тим більш, що в одній із Ваших статей зазначається про 5 випадків вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту у дітей із ПД.

5. У розділі «Матеріали та методи» відсутні дані щодо часового проміжку Ваших досліджень, тобто періоду, протягом якого Ви формували дослідні і контрольну групи. Яким був цей період?
6. У роботі зустрічаються технічні похибки при оформленні таблиць та списку літератури.

Зазначені зауваження не є такими, що впливають на загальну позитивну оцінку роботи, але потребують урахування при подальших дослідженнях та при впровадженні рекомендацій у практику охорони здоров'я.

Висновок

Дисертаційна робота Лісовської Ганни Миколаївни на тему «Стан захищеності від вакцинованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунodefіцитами» виконана на сучасному методичному та методологічному рівнях із застосуванням відповідних клінічних, імунологічних, аналітичних і статистичних методів. У роботі вирішено актуальне наукове завдання педіатрії – визначено особливості формування післявакцинального імунітету у дітей з імунodefіцитами та обґрунтовано шляхи оптимізації імунoproфілактики.

Отримані результати мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, дозволяють удосконалити підходи до вакцинації та замісної терапії. Висновки логічні, обґрунтовані і відповідають меті дослідження.

За актуальністю, науковою новизною та практичною значущістю робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії (КМУ №167 від 06.03.2019), а автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія.

Офіційний опонент:
доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
в.о. директора ДУ «Інститут
епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського
НАМН України»

Вікторія ЗАДОРЖНА

