

Відгук
офіційного опонента,
доктора медичних наук,
професора кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я.
Горбачевського МОЗ України,
лікаря-педіатра
Никитюк Світлани Олексіївни
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

Зростання частоти спалахів вакцинокерованих інфекцій у світі та Україні підкреслює важливість забезпечення ефективного індивідуального і колективного імунітету серед дітей. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із порушеннями імунної системи: дітям із первинними імунодефіцитами та тим, хто отримує імуносупресивну терапію. Ця група відзначається підвищеним ризиком тяжкого перебігу інфекцій, частих ускладнень та тривалого одужання.

В Україні відсутні повні та систематизовані дані щодо формування поствакцинального імунітету у таких пацієнтів, що ускладнює розробку науково обґрунтованих стратегій імунопрофілактики та серологічного моніторингу. Зниження охоплення вакцинацією у популяції створює додаткові ризики, що робить актуальним пошук ефективних підходів для захисту дітей із порушеною імунною функцією.

Формування стійкого гуморального імунітету у таких дітей залежить від типу імунного дефекту, інтенсивності імуносупресії та тривалості лікування. Стандартні схеми вакцинації не завжди забезпечують належний рівень захисту, що вимагає застосування індивідуалізованих схем вакцинації та комплексного наукового підходу.

Дослідження Лісовської Г.М. (№ держреєстрації 0117U006429) спрямоване на оцінку рівня специфічного імунітету у дітей із первинними та вторинними імунодефіцитами та розробку рекомендацій щодо його оптимізації. Робота має високий теоретичний та практичний потенціал для сучасної педіатричної та імунологічної практики.

Наукова новизна

Уперше в Україні проведено детальний аналіз стану специфічного імунітету до вакцинокерованих інфекцій у дітей із різними формами імунної недостатності. Дослідження встановило, що вакцинація може ефективно формувати імунітет у пацієнтів із частково збереженою функцією утворення антитіл, тоді як внутрішньовенна замісна терапія імуноглобулінами забезпечує пасивний захист.

Отримані результати свідчать, що діти, вакциновані до початку імуносупресивного лікування, здатні зберігати специфічний імунітет, а дози імуносупресивних препаратів не впливають достовірно на рівень антитіл.

Практичне значення

Робота дозволяє удосконалити підходи до вакцинації дітей із різними типами імунодефіциту, враховуючи клінічні характеристики та тип порушення імунної системи. Показано доцільність серологічного контролю для оцінки напруженості імунної відповіді та визначення потреби у додаткових дозах вакцин.

Матеріали дослідження можуть бути використані для розробки клінічних протоколів, рекомендацій та стандартів ведення дітей із імунною недостатністю, що сприятиме підвищенню ефективності імунопрофілактики та зниженню ризику тяжких інфекційних ускладнень.

Оцінка змісту та завершеності дисертації

Дисертаційне дослідження логічно структуроване та відповідає вимогам для здобуття наукового ступеня доктора філософії. Робота включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів, чотири розділи власних досліджень, узагальнення результатів із висновками та практичними рекомендаціями, список літератури та додатки.

Обсяг дисертації становить 192 сторінки, містить 37 таблиць та 12 рисунків, а список джерел налічує 248 позицій, що свідчить про ґрунтовну опрацюваність матеріалу. Авторка має 6 наукових публікацій (5 індексовані у Scopus, 1 — у провідному фаховому виданні, рекомендованому МОН України) та 3 тези на національних і міжнародних конференціях. Анотація чітко відображає цілі, завдання, методи, наукову новизну та практичне значення, а результати дослідження відповідають сучасним науковим стандартам і мають практичну цінність.

У першому розділі дисертації Лісовської Г.М. зосереджено увагу на сучасних підходах до вивчення первинних та вторинних імунодефіцитів у дітей. Особливо досліджено питання гіпогаммаглобулінемії, її різновиди та

взаємозв'язок з клінічною картиною: частотою інфекцій, їх тяжкістю та можливими ускладненнями, зокрема бронхоектазами та аутоімунними процесами. Авторка виділяє ключові фактори, що визначають ризик розвитку тяжких бактеріальних інфекцій у дітей із порушеною гуморальною відповіддю.

Окремий блок присвячено дітям, які отримують імуносупресивну терапію. У цьому випадку аналізуються механізми пригнічення В-клітинної активності, зниження синтезу імуноглобулінів та клінічні прояви тривалих, повторюваних інфекцій у дітей на високодозовій імуносупресивній терапії. Такий підхід дозволяє чітко визначити, які діти потребують ретельного моніторингу та своєчасної корекції імунного статусу.

Важливою складовою першого розділу є огляд методів замісної терапії імуноглобулінами. Авторка акцентує на її здатності не лише поповнювати дефіцит антитіл, а й модулювати імунну відповідь. Детально обговорено принципи індивідуального підбору доз залежно від тяжкості симптомів, частоти інфекцій і клінічних ускладнень. Показано, що правильна терапія дозволяє зменшити тривалість госпіталізацій та потребу у застосуванні антибактеріальних препаратів.

Крім того, розділ висвітлює сучасні лабораторні підходи до оцінки стану гуморального імунітету, включаючи визначення рівнів IgG, IgA, IgM, підпопуляцій В-лімфоцитів та здатності до утворення специфічних антитіл. Авторка підкреслює, що регулярний моніторинг дозволяє своєчасно виявляти зміни і коригувати лікування, що забезпечує більш ефективну профілактику інфекційних ускладнень.

Таким чином, перший розділ не лише узагальнює літературні дані, а й формує основу для практичного застосування знань у клініко-імунологічних дослідженнях та оцінці ефективності вакцин у дітей із різними формами імунодефіциту.

У **другому розділі** акцент зміщено на методіку дослідження. Вона реалізована у два етапи: спершу вивчали клінічну картину та вакцинальний статус дітей із первинними імунодефіцитами і тих, хто отримував імуносупресивну терапію, а далі оцінювали формування поствакцинального імунітету та фактори, що на нього впливають.

Дослідження охопило 200 дітей віком 1–18 років, які були розподілені на чотири клінічні групи: здорові діти, пацієнти з ПД зі збереженою антитілопродукцією, діти на замісній терапії імуноглобулінами та пацієнти на імуносупресивному лікуванні через ревматологічні або нефрологічні захворювання. Кожна група описана з точки зору віку, статі, тривалості лікування та клінічних характеристик.

Методи дослідження включали клінічне обстеження, збір анамнезу, визначення рівнів імуноглобулінів, оцінку субпопуляцій лімфоцитів проточною цитофлуориметрією та аналіз специфічних антитіл до вакцинованих інфекцій із використанням стандартизованих тест-систем. Статистична обробка передбачала порівняння між групами, визначення співвідношення шансів і довірчих інтервалів для оцінки значущості відмінностей.

Завдяки такому підходу другий розділ створює чітку методологічну базу для подальшого аналізу поствакцинального імунітету та оцінки ефективності імунопрофілактики у дітей із різними формами імунодефіциту, включно з тими, хто отримує імуносупресивну терапію.

У 3 розділі представлені результати власного дослідження, присвячені оцінці клініко-імунологічних особливостей дітей із первинними імунодефіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення та дітей з дефіцитом антитілоутворення. Проаналізовано частоту, структуру та тяжкість інфекційних захворювань, особливості їх перебігу, наявність ускладнень, а також імунологічні показники, що характеризують стан гуморальної та клітинної ланок імунітету.

Встановлено, що у дітей з дефіцитом антитілоутворення інфекційний синдром характеризувався раннім дебютом, високою частотою рецидивуючих бактеріальних інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, значною кількістю госпіталізацій та формуванням хронічних вогнищ інфекції. Особливістю перебігу захворювань була тенденція до затяжного та ускладненого перебігу пневмоній, синуситів, отитів, а також розвиток тяжких інвазивних інфекцій, включаючи сепсис, остеомієліт та абсцедування.

Проведений аналіз нозологічної структури дітей з дефіцитом антитілоутворення показав, що клінічні прояви суттєво варіювали залежно від варіанту імунодефіциту, проте об'єднуючою ознакою залишалася виражена недостатність антитілоутворення, що зумовлювало підвищену сприйнятливість до бактеріальних інфекцій, особливо спричинених капсульними мікроорганізмами.

Порівняльний аналіз імунологічних показників продемонстрував достовірне зниження рівнів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) та В-лімфоцитів у дітей II групи порівняно як із групою здорових дітей, так і з пацієнтами I групи. Встановлено більш глибокий та стійкий характер гуморальних порушень, що корелював із частотою та тяжкістю інфекційних процесів.

Отримані результати свідчать про те, що дефіцит антитілоутворення є визначальним чинником формування важкого інфекційного фенотипу, прогресування бронхолегеневих уражень та необхідності раннього призначення замісної терапії імуноглобулінами.

4 розділ присвячений результатам клініко-імунологічного обстеження дітей, які отримували імуносупресивну терапію з приводу нефрологічної та ревматологічної патології. Проведено комплексний аналіз структури інфекційної захворюваності, тяжкості її перебігу, частоти ускладнень, а також стану клітинної та гуморальної ланок імунітету залежно від виду основного захворювання та інтенсивності імуносупресивного лікування.

Встановлено, що діти III групи характеризувалися високою частотою рецидивуючих інфекцій, переважно бактеріальної етіології, із залученням верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри, слизових оболонок та внутрішніх органів. Порівняно з групою контролю, достовірно частіше реєструвалися гострі респіраторні вірусні інфекції, бронхіти, стоматити, кон'юнктивіти, інфекції м'яких тканин, а також хронічні інфекції нирок.

Показано, що структура інфекційної патології певною мірою залежала від нозологічної форми основного захворювання. У дітей із нефротичним синдромом домінували хронічні інфекції нирок, у пацієнтів із ревматологічною патологією – респіраторні інфекції та токсичні ускладнення хіміотерапії, тоді як при аутоімунному лімфопроліферативному синдромі відзначалася схильність до гнійно-запальних процесів та грибкових уражень.

Доведено дозозалежний вплив імуносупресивної терапії на показники клітинного імунітету. Високодозова терапія асоціювалася зі статистично значущим зниженням кількості В-лімфоцитів (CD19+) та НК-клітин, поряд із відносним підвищенням рівня Т-лімфоцитів (CD3+), що свідчить про дисбаланс між клітинною та гуморальною ланками імунітету. Саме у підгрупі дітей, які отримували високодозову імуносупресію, частіше реєструвалися рецидивуючі ускладнені пневмонії, хронічні інфекції нирок та токсичні ураження внутрішніх органів.

Разом з тим, суттєвих відмінностей у захисних специфічних антитіл між III групою та здоровими дітьми не встановлено, що може свідчити про відносну збереженість гуморального імунітету у дітей, вакцинованих до початку імуносупресивної терапії.

У розділі 5 представлений аналіз комплексної оцінки стану захищеності імунокомпроментованих дітей від вакцинокерованих бактеріальних і вірусних інфекцій із використанням серологічного моніторингу та порівняння з групою здорових дітей. Отримані результати дозволили визначити особливості формування і збереження

поствакцинального імунітету залежно від типу імунної недостатності та проведеної терапії.

Встановлено, що серед здорових дітей рівень серопротекції проти правця, дифтерії, поліомієліту, кору та краснухи був загалом достатнім, проте не абсолютним, особливо щодо поліомієліту та дифтерії, що підкреслює актуальність контролю поствакцинального імунітету навіть у популяції без імунних порушень.

У дітей із первинними імунодефіцитами зі збереженою функцією антитілоутворення (I група) середні рівні специфічних антитіл статистично не відрізнялися від показників здорових дітей, що свідчить про здатність більшості пацієнтів цієї категорії формувати адекватну гуморальну відповідь на введення вакцинних антигенів. Водночас виявлено суттєву частку дітей із недостатнім рівнем серопротекції проти дифтерії та поліомієліту, що обґрунтовує необхідність індивідуалізованого серологічного моніторингу та своєчасного проведення бустерних щеплень.

У пацієнтів із первинними імунодефіцитами з дефіцитом антитілоутворення (II група), які отримували замісну терапію препаратами імуноглобуліну, встановлено, що передтрансфузійні рівні антитіл проти правця, дифтерії, кору та краснухи перевищували мінімальні захисні значення у більшості дітей. Доведено наявність статистично значущих прямих кореляцій між дозою введеного імуноглобуліну та концентрацією специфічних антитіл, а також зворотних кореляцій із тривалістю інтервалу між інфузіями. Це підтверджує, що регулярна замісна терапія у середніх терапевтичних дозах забезпечує ефективний пасивний захист від більшості вакцинокерованих інфекцій, за винятком поліомієліту, де частота серопротекції залишалася достовірно нижчою.

У дітей, які отримували імуносупресивну терапію (III група), встановлено, що вакцинація, проведена до початку імуносупресії, забезпечує збереження достатнього рівня імунного захисту проти більшості досліджених вакцинокерованих інфекцій. Водночас виявлено зниження частоти серопротекції проти кору порівняно зі здоровими дітьми. При цьому рівні нейтралізуючих антитіл не залежали від дозування імуносупресивної терапії на момент обстеження, що свідчить про відносну стабільність сформованого раніше поствакцинального імунітету.

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що ефективність імунного захисту у дітей з різними варіантами імунної недостатності визначається не лише фактом вакцинації, а й типом імунного дефекту, характером супутньої терапії та регулярністю серологічного контролю. Отримані дані обґрунтовують доцільність диференційованого підходу до

імунопрофілактики імуноскомпроментованих пацієнтів із урахуванням механізмів формування гуморальної відповіді та впливу лікування на збереження серопротекції.

У розділі 6 проаналізовано результати власного клініко-імунологічного дослідження, розроблено практично орієнтовані рекомендації щодо вакцинації дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами. Запропонований алгоритм імунопрофілактики базується на диференційованому підході з урахуванням типу імунного дефекту, стану гуморальної та клітинної ланок імунітету, а також характеру супутньої терапії.

Встановлено, що у дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення активна вакцинація є безпечною та ефективною за умови попередньої оцінки імунного статусу та регулярного серологічного контролю. Водночас у пацієнтів із дефіцитом антитілоутворення основним методом протиінфекційного захисту залишається замісна терапія препаратами імуноглобуліну, а застосування живих вакцин є протипоказаним.

Щодо дітей із вторинними імунодефіцитами, зумовленими імуносупресивною терапією, доведено необхідність планування вакцинації до початку лікування або після відновлення імунної компетентності. У період імуносупресії перевагу слід надавати інактивованим вакцинам із подальшим лабораторним контролем рівнів специфічних антитіл та проведенням ревакцинації за показаннями.

Таким чином, розроблені рекомендації забезпечують індивідуалізацію імунопрофілактики у дітей з різними варіантами імунної недостатності та спрямовані на підвищення рівня захищеності від вакцинокерованих інфекцій і зниження ризику тяжких інфекційних ускладнень.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» систематизує дані щодо перебігу інфекційних захворювань, стану клітинної та гуморальної ланок імунітету й рівня поствакцинального захисту у дітей з первинними імунодефіцитами та у пацієнтів на імуносупресивній терапії. Висновки та практичні рекомендації повністю відповідають меті, завданням.

При вивченні матеріалів дисертації виникли питання:

1. Який рівень серопротекції проти вакцинокерованих інфекцій спостерігається у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами порівняно з імунокомпетентною популяцією?
2. Які клініко-імунологічні чинники (тип імунодефіциту, вік, супутня терапія, схема вакцинації) найбільш суттєво впливають на формування та тривалість поствакцинального імунітету у цих пацієнтів?
3. Наскільки ефективними є модифіковані схеми імунізації (додаткові дози, бустерні введення, альтернативні вакцини) для підвищення рівня захищеності від вакцинокерованих інфекцій у хворих з імунодефіцитами?
4. Яка роль клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді у формуванні недостатньої вакцинальної відповіді при різних формах первинних і вторинних імунодефіцитів?
5. Які організаційні, клінічні та фармакоеконічні підходи є найбільш доцільними для оптимізації програм імунопрофілактики у пацієнтів з імунодефіцитними станами?

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 високому сучасному методичному та методологічному рівнях із застосуванням адекватних клінічних, імунологічних, аналітичних і статистичних методів дослідження під керівництвом доктора медичних наук, професора А. П. Волохи. У роботі вирішено актуальне науково-практичне завдання педіатрії – визначено особливості формування та збереження поствакцинального імунітету у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами та обґрунтовано шляхи оптимізації імунопрофілактики в цієї категорії пацієнтів.

Отримані результати характеризуються науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю, оскільки дозволяють удосконалити підходи до вакцинації, серологічного моніторингу та застосування замісної імунотерапії у дітей з імунною недостатністю. Висновки є логічними, аргументованими та повністю відповідають меті й завданням дослідження, а практичні рекомендації мають реальне значення для клінічної практики.

За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 № 167, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія.

Опонент:

доктор медичних наук,
професор кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
лікар-педіатр
Никитюк Світлана Олексіївна

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

