

Відгук
офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора кафедри інфекційних хвороб
Дніпровського державного медичного університету,
лікаря за спеціальністю «дитячі інфекційні хвороби» вищої категорії
Маврутенкова Віктора Володимировича
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

У сучасних умовах періодичних підйомів захворюваності на вакцинокеровані інфекції проблема підтримання належного рівня індивідуального та колективного імунітету набуває особливої ваги. Найбільш уразливою групою залишаються діти з первинними імунодефіцитами та пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, оскільки саме в них ризик тяжкого перебігу інфекцій та розвитку ускладнень є значно вищим.

В Україні питання оцінки напруженості специфічного імунітету у таких дітей досі не має достатнього системного висвітлення. Відсутність узагальнених даних щодо рівнів поствакцинального захисту у пацієнтів з імуною недостатністю ускладнює розробку чітких алгоритмів імунопрофілактики та серологічного моніторингу, що особливо актуально в умовах зниження охоплення щепленнями в популяції.

Формування повноцінної гуморальної відповіді на вакцинацію у дітей з імуними порушеннями залежить від характеру дефекту імуної системи, глибини імуносупресії та тривалості лікування. Стандартні схеми вакцинації не завжди забезпечують достатній рівень захисту, що зумовлює необхідність індивідуалізованих підходів та наукового обґрунтування тактики ведення таких пацієнтів.

У цьому контексті дисертаційна робота Лісовської Г.М. (№ держреєстрації 0117U006429), присвячена вивченню стану захищеності від вакцинокерованих інфекцій у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами та визначенню шляхів його покращення, є своєчасною, актуальною та має суттєве теоретичне і практичне значення для сучасної педіатрії та клінічної імунології.

Наукова новизна

У дисертаційній роботі вперше в Україні здійснено комплексну оцінку стану специфічного імунітету проти вакцинокерованих інфекцій у дітей з первинними імунодефіцитами та у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію. Обґрунтовано можливість проведення активної імунопрофілактики у дітей зі збереженою або частково збереженою антитілоутворюючою функцією та визначено значення замісної терапії внутрішньовенними імуноглобулінами у формуванні пасивного захисту.

Доведено збереження специфічного імунітету у більшості дітей, вакцинованих до початку імуносупресивної терапії, без встановлення статистично значущої залежності рівнів антитіл від дози імуносупресії. Визначено особливості підтримання пасивного імунітету при замісній терапії імуноглобулінами та окреслено ризики недостатнього захисту щодо окремих вакцинокерованих інфекцій.

Практичне значення

Отримані результати дозволяють удосконалити індивідуалізовані підходи до вакцинації дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами з урахуванням типу порушення імунітету та клінічної ситуації. Обґрунтовано доцільність серологічного моніторингу для оцінки напруженості імунітету та визначення потреби в додаткових дозах вакцин.

Матеріали роботи можуть бути використані при розробці клінічних рекомендацій і протоколів ведення дітей з імуною недостатністю, що сприятиме підвищенню ефективності імунопрофілактики та зниженню ризику тяжких інфекційних ускладнень у педіатричній практиці.

Оцінка змісту дисертації та її завершеність

Дисертаційна робота Лісовської Г.М. побудована логічно та відповідає вимогам до наукового дослідження на здобуття ступеня доктора філософії. Вона включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів, чотири розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки з практичними рекомендаціями, список використаних джерел і додатки. Загальний обсяг роботи становить 192 сторінки та містить 37 таблиць і 12 рисунків. Список літератури налічує 248 джерел, що свідчить про ґрунтовну опрацюваність наукового матеріалу.

Робота підкріплена науковими публікаціями здобувачки: 6 статей (5 з яких у журналах, індексованих у Scopus, та 1 — у провідному фаховому виданні, рекомендованому МОН України) і 3 тези доповідей на всеукраїнських та міжнародних наукових форумах.

Анотація чітко відображає мету дослідження, завдання, методи, наукову новизну та практичне значення роботи. У вступі обгрунтовано актуальність теми, окреслено об'єкт і предмет дослідження, сформульовано мету та завдання, а також підкреслено особистий внесок здобувачки.

Матеріали та результати дисертації подані послідовно й логічно, що дозволяє робити обгрунтовані висновки. Клінічний матеріал є достатнім, методологія відповідає сучасним стандартам, а результати досліджень мають практичну цінність. Загалом робота завершена, достовірна та демонструє високий науковий рівень.

У 1 розділі дисертації Лісовської Г.М. наведено системний аналіз сучасних літературних джерел щодо проблеми первинних імунодефіцитів (ПІД) та вторинної імуносупресії у дітей. Авторка приділяє особливу увагу різним формам гіпогаммаглобулінемії, їх клінічним проявам, віковим особливостям дебюту, частоті та тяжкості інфекційного синдрому, ризику розвитку бронхоектазів, тяжких бактеріальних інфекцій та аутоімунних ускладнень.

Висвітлено сучасні підходи до лабораторної діагностики гуморальної недостатності, зокрема оцінку сироваткових імуноглобулінів, субпопуляцій В-лімфоцитів та функціональної здатності антитілоутворення. Обгрунтовано важливість своєчасного моніторингу імунного статусу для коректної діагностики та вибору лікувальної тактики.

Окремий блок присвячено вторинній гіпогаммаглобулінемії у дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Розглянуто механізми пригнічення гуморальної відповіді, зниження продукції імуноглобулінів і зміни функцій В-клітин, а також клінічні прояви рецидивуючих та затяжних інфекцій.

Детально проаналізовано показання до внутрішньовенної замісної терапії імуноглобулінами, її імуномодулюючий ефект та принципи індивідуального дозування, залежно від клінічної ситуації. Наведено вплив терапії на частоту інфекцій, тяжкість ускладнень, тривалість госпіталізацій і потребу в антибактеріальній терапії.

Таким чином, розділ створює міцну теоретичну основу для подальшого клініко-імунологічного дослідження, спрямованого на оцінку стану захищеності від вакцинокерованих інфекцій та ефективності імунопрофілактики у дітей із первинними та вторинними імунодефіцитами.

У 2 розділі дисертації описано методологію дослідження, етапність роботи та склад клінічних груп. Дослідження проводилося у два послідовні етапи: перший — аналіз клінічних даних і вакцинального статусу дітей із первинними імунодефіцитами та на імуносупресивній терапії; другий —

оцінка стану поствакцинального імунітету та факторів, що впливають на його формування.

До роботи було включено 200 дітей віком 1–18 років, розподілених на чотири групи: здорові діти, пацієнти з ПД зі збереженою функцією антитілопродукції, пацієнти з ПД на замісній терапії внутрішньовенними імуноглобулінами та діти на імуносупресивному лікуванні через ревматичні чи нефрологічні захворювання. Наведено характеристику віку, статі, тривалості терапії та клінічних особливостей кожної групи.

Методи дослідження включали клінічне обстеження, збір анамнезу, визначення рівнів імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM), оцінку субпопуляцій лімфоцитів методом проточної цитофлуориметрії та визначення специфічних антитіл до вакцинокерованих інфекцій із використанням стандартизованих тест-систем. Статистична обробка передбачала аналіз відмінностей між групами, розрахунок співвідношення шансів та довірчих інтервалів.

Таким чином, розділ 2 чітко демонструє системність і обґрунтованість підходу до збору та аналізу даних, забезпечує методологічну основу для подальшого дослідження поствакцинального імунітету у дітей з різними формами імунодефіциту та на імуносупресивній терапії.

У 3 розділі подано результати клінічного та імунологічного аналізу дітей із первинними імунодефіцитами у порівнянні зі здоровими однолітками.

Спочатку сформовано референтну характеристику групи порівняння: проаналізовано демографічні показники, частоту інфекційних захворювань в анамнезі та середні значення основних параметрів клітинної й гуморальної ланок імунітету. Визначено популяційні особливості поширеності респіраторних інфекцій у практично здорових дітей та наведено середні рівні CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, NK-клітин і імуноглобулінів класів IgA, IgM, IgG, що стало підґрунтям для подальших порівнянь.

У пацієнтів із первинними імунодефіцитами встановлено значно вищу частоту рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів, гнійно-запальних процесів та окремих інвазивних уражень. У частини дітей перебіг мав хронічний або ускладнений характер із формуванням бронхоектазів та інших наслідків тривалого інфекційного процесу.

Аналіз імунологічних показників засвідчив статистично значуще зниження окремих субпопуляцій лімфоцитів (Т-клітин, В-клітин, NK-клітин) порівняно зі здоровими дітьми, що свідчить про імунологічну неоднорідність цієї групи та можливу наявність комбінованих порушень імунітету. Також

окреслено клінічні особливості різних нозологічних форм ПД, включаючи поєднання інфекційних і аутоімунних проявів.

Загалом результати розділу демонструють виражену клініко-імунологічну гетерогенність дітей із первинними імунодефіцитами та підтверджують доцільність подальшої оцінки ефективності імунопрофілактики у цієї категорії пацієнтів.

У 4 розділі узагальнено результати обстеження дітей, які отримували імуносупресивну терапію з приводу нефрологічної та ревматологічної патології. Проаналізовано характер інфекційної захворюваності, частоту ускладнень та зміни показників клітинної ланки імунітету залежно від інтенсивності лікування.

Встановлено, що у цієї категорії пацієнтів інфекційні захворювання реєструвалися значно частіше, ніж у здорових дітей, із переважанням респіраторних інфекцій, уражень слизових оболонок та м'яких тканин. У частини дітей, які отримували високодозову імуносупресивну терапію відзначено тяжкі бактеріальні й грибові ускладнення, а також схильність до хронічного й рецидивуючого перебігу інфекційного процесу. Окремо проаналізовано токсичні ефекти терапії, які частіше спостерігалися при ревматологічних захворюваннях.

Імунологічний аналіз засвідчив зниження кількості В-лімфоцитів і NK-клітин на тлі відносних змін Т-клітинної популяції. Вираженість імунологічних порушень та частота інфекційних ускладнень зростали при застосуванні високих доз імуносупресивних препаратів, що свідчить про дозозалежний характер змін.

Таким чином, результати розділу підтверджують суттєвий вплив імуносупресивної терапії на інфекційну захворюваність та стан клітинного імунітету, що має значення для подальшої оцінки поствакцинальної відповіді у цієї групи пацієнтів.

У 5 розділі проаналізовано рівень захищеності дітей із різними формами імунодефіциту від вакцинокерованих інфекцій на підставі оцінки вакцинального анамнезу та визначення специфічних антитіл до правця, дифтерії, поліомієліту, кору й краснухи.

Контрольна група здорових дітей продемонструвала високий рівень охоплення щепленнями та переважно достатню серопротекцію проти більшості досліджуваних інфекцій, що стало підґрунтям для подальших порівнянь.

У дітей із первинними імунодефіцитами зі збереженою продукцією антитіл середні показники специфічних антитіл загалом відповідали

контрольним значенням. Водночас частка осіб із захисним рівнем антитіл проти дифтерії була зниженою, а показники серопротекції щодо поліомієліту залишалися недостатніми, що обґрунтовує необхідність індивідуалізованого серологічного моніторингу. Імунна відповідь на вакцинацію проти кору та краснухи у більшості пацієнтів цієї групи була збереженою.

У пацієнтів із дефіцитом антитілоутворення, які перебували на замісній терапії імуноглобулінами, рівні специфічних антитіл визначали перед черговим введенням препарату. У більшості з них фіксувалися захисні титри проти правця, дифтерії, кору та краснухи, тоді як серопротекція щодо поліомієліту була нижчою. Виявлено залежність рівнів антитіл від дози препарату та інтервалу між інфузіями.

У дітей, які отримували імуносупресивну терапію, поствакцинальні титри антитіл у цілому не відрізнялися від контрольних показників, однак рівень захисту проти кору був нижчим. Вплив дози імуносупресивних препаратів на показники серопротекції не встановлено.

Отримані результати свідчать, що більшість імуноскомпроментованих дітей здатні зберігати або формувати поствакцинальний імунітет, проте окремі інфекції (передусім дифтерія, поліомієліт і кір) потребують посиленого серологічного контролю та індивідуалізованого підходу до імунопрофілактики.

У 6 розділі на підставі результатів клініко-імунологічного дослідження сформовано диференційовані підходи до вакцинації дітей із первинними та вторинними імунодефіцитами. Рекомендації ґрунтуються на оцінці імунного статусу, вакцинального анамнезу та рівнів специфічних антитіл.

Показано, що діти з ПДД зі збереженою функцією антитілоутворення за відсутності виражених порушень клітинного імунітету можуть формувати адекватну поствакцинальну відповідь, у тому числі на живі вакцини, за умови попереднього імунологічного обстеження. Водночас зниження серопротекції проти дифтерії та поліомієліту обґрунтовує необхідність періодичного серологічного контролю та корекції термінів ревакцинації.

У пацієнтів із дефіцитом антитілоутворення активна імунізація є обмежено ефективною, а провідним методом профілактики залишається замісна терапія імуноглобулінами; живі вакцини в цій групі протипоказані. Рівні специфічних антитіл доцільно враховувати для оптимізації режиму введення препаратів.

Для дітей із вторинними імунодефіцитами рекомендовано завершувати базову вакцинацію до початку імуносупресивної терапії, під час лікування

перевагу надавати інактивованим вакцинам, а живі застосовувати лише після відновлення імунної компетентності.

Особливу увагу слід приділяти контролю імунітету проти кору, дифтерії та поліомієліту.

Таким чином, запропонована система індивідуалізованої імунопрофілактики передбачає обов'язкову оцінку імунного статусу та регулярний серологічний моніторинг, що дозволяє підвищити ефективність і безпеку вакцинації у дітей з різними формами імунної недостатності.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів».

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» представлено комплексну інтерпретацію отриманих клінічних та імунологічних даних із їх систематизацією відповідно до поставлених завдань дослідження. Проведено узагальнення результатів щодо особливостей формування та збереження поствакцинального імунітету у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами з урахуванням варіанта імунної недостатності, характеру основного захворювання та проведеної терапії. Висновки та практичні рекомендації сформульовані чітко і ретельно зважені.

При вивченні матеріалів дисертації виникли питання:

- 1) Чи отримували діти в групах спостереження та порівняння щеплення проти грипу та COVID-19?
- 2) Яка Ваша думка, з огляду на результати дослідження, до доцільності вакцинації дітей з імунодефіцитними станами проти коронавірусної хвороби COVID-19?
- 3) У якому саме відділенні КНП «КМДКЛ №1» перебували Ваші пацієнти? Концептуальний сенс питання полягає у визначенні доцільності створення окремого структурного підрозділу для дітей з орфанними захворюваннями та первинними імунодефіцитами.

Висновок

Дисертаційна робота Лісовської Ганни Миколаївни «Стан захищеності від вакцинокерованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами» є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним із використанням сучасних клінічних, імунологічних та статистичних методів.

У роботі обґрунтовано підходи до оцінки поствакцинального імунітету у дітей з різними формами імунної недостатності, визначено чинники, що впливають на формування та збереження серопротекції, і запропоновано

практично орієнтовану модель індивідуалізованої імунопрофілактики. Отримані результати розширюють сучасні уявлення про особливості вакцинальної відповіді в імуноскомпроментованих пацієнтів та мають безпосереднє значення для клінічної практики.

Представлені висновки є логічними, аргументованими та відповідають поставленій меті й завданням дослідження. Практичні рекомендації спрямовані на підвищення ефективності та безпеки вакцинації дітей із первинними та вторинними імунодефіцитами.

За рівнем актуальності, наукової новизни та практичної значущості дисертаційна робота відповідає вимогам чинного нормативного документа щодо присудження ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри інфекційних хвороб
Дніпровського державного
медичного університету
лікар за спеціальністю
«дитячі інфекційні хвороби»
вищої категорії

Маврутенков Віктор Володимирович



*Заступник секретаря,
канд. н. наук, доцент
С. ЕГОРОВА*