



УТВЕРЖДАЮ

Начальник Главного военного клинического
госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко
доктор медицинских наук, профессор

2023 г.

Д.В. Давыдов

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России) о научно-практической ценности диссертационной работы Ерещенко Алены Анатольевны «Лабораторные критерии формирования поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори у медицинских работников», представленной к защите в диссертационный совет 04.1.001.01 на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС РФ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы данного диссертационного исследования обусловлена необходимостью определения рутинных и поиска потенциально новых маркеров в оценке прогноза исхода вакцинации, что имеет клиническое значение для выбора эффективной тактики иммунокоррекции. Формирование значительных групп населения, вакцинированных против кори, позволяет не только создать популяционный иммунитет и тем самым препятствовать дальнейшему стремительному распространению вируса в мире, но и прежде всего снизить степень тяжести заболевания.

В настоящее время одним из основных и доступных способов оценки эффективности формирования гуморального иммунитета является определение уровня продукции специфических антител класса IgG. Диагностика и прогноз вакцинальных неудач при иммунопрофилактике кори

являются одной из сложных проблем иммунологии и эпидемиологии ввиду отсутствия регламентированных режимов серомониторинга вакцинированных лиц. В наибольшей степени дискуссионным остается определение целевого уровня антител, достигаемого вакцинацией и обеспечивающего эффективный противоинфекционный ответ. Нормативная документация предписывает ориентироваться на границы, установленные производителями соответствующих тест-систем, однако данные значения для интерпретации результатов определения уровня противокоревых иммуноглобулинов G (IgG) отражают лишь аналитические характеристики тест-систем, в связи с чем возникает вопрос о целесообразности разработки отдельных референтных интервалов противокоревых IgG для принятия решения о необходимости ревакцинации против кори. Все это делает оценку эффективности гуморальной составляющей противоинфекционного иммунного ответа, в особенности количественного уровня антител, по-настоящему актуальной прикладной проблемой для клинической лабораторной диагностики, эпидемиологической и иммунологической практики, требующей своего решения.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пандемия новой коронавирусной инфекции привела к серьезным сбоям в проведении плановой вакцинопрофилактики населения, поэтому специалисты ВОЗ серьезно обеспокоены возможностью появления новых массовых вспышек коревой инфекции, хотя в большинстве стран все же удастся постепенно вернуть темпы проведения вакцинации к требуемому уровню, но это не гарантирует полного отсутствия риска появления новых случаев кори. В связи с этим актуальным является поиск маркеров-предикторов вакцинальных неудач.

В последнее время появляется все больше данных о взаимосвязи клеточного метаболизма и индуцированного иммунного ответа. Изучение иммунного метаболизма стало одним из наиболее сложных и развивающихся в последние годы направлений иммунологии. Данное направление изучает

закономерности метаболической регуляции формирования противoinфекционной иммунной защиты, начиная от процессов распознавания, идентификации и уничтожения патогенных инфекционных антигенов до молекулярных механизмов иммунологической толерантности к представителям нормальной микрофлоры человека.

Взаимодействие непосредственных участников процесса иммунного ответа (патогенов, их антигенов и клеток иммунной системы организма-хозяина) происходит в микросреде, которая образуется в результате процессов, происходящих между патогеном и иммунными клетками, при этом в их взаимодействии наблюдаются соответствующие метаболические изменения как в самой микросреде, так и на более высоком уровне, что делает возможным использование показателей обмена веществ в качестве маркеров иммунного ответа. Известно, что в качестве биомаркеров-коррелятов иммунной защиты могут выступать различные гематологические и биохимические параметры крови.

По данным отечественных и зарубежных авторов предикторами эффективности вакцинации могут быть клеточные маркеры. Установлено, что на формирование иммунного ответа на вакцинацию адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС) может повлиять экспрессия некоторых антигенов системы тканевой совместимости человека (HLA-система). Сывороточные маркеры могут также играть важную предиктивную роль. Описана взаимосвязь активности фермента кальций/кальмодулин зависимой протеинкиназы IV, а также железа и ферритина с эффективностью вакцинопрофилактики гриппа. Обнаружена корреляция уровней сывороточных лептина и неоптерина с поствакцинальными пневмококковыми антителами. Сравнительно недавно была установлена способность билирубина ингибировать связывание вирусспецифических антител с вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2).

Таким образом, в качестве коррелятов иммунной защиты могут выступать различные метаболиты (ферменты, липиды, микроэлементы, гормоны и др.), что делает их изучение перспективным направлением поиска альтернативных маркеров эффективности вакцинопрофилактики. Тем не менее в отношении изучения предикторов успешного формирования противокорревого иммунитета имеются лишь единичные публикации и, как правило, они касаются детского населения.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения биохимических и иммунологических показателей сыворотки крови у медицинских работников, а также связи этих маркеров с прогнозом исхода вакцинации.

Проведенное исследование среди медицинских работников позволяет выделить лиц с риском развития первичных и вторичных вакцинальных неудач и принять соответствующее решение о необходимости применения дополнительных средств иммунокоррекции, индивидуальных режимов вакцинации и наблюдения врача-иммунолога.

В связи с этим актуальной научной задачей является изучение и внедрение эффективных лабораторных предикторов вакцинальных неудач при проведении вакцинации против кори у медицинских работников.

С этой точки зрения диссертационная работа Ерещенко А.А., направленная на определение клинико-лабораторных критериев для оценки формирования поствакцинального гуморального противокорревого иммунитета у медицинских работников, соответствует уровню задач, решаемых в кандидатской диссертации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна данного комплексного исследования заключается в том, что впервые обоснованы и установлены референтные интервалы для показателя противокорревых IgG в сыворотке крови для медицинских работников с учетом возраста.

Впервые разработан способ определения необходимости ревакцинации против кори у медицинских работников, что подтверждается наличием Патента на изобретение № 2752144 от 23.07.2021 г.

Представлен блок новых данных об особенностях биохимических и иммунологических параметров сыворотки крови в зависимости от возраста и периода вакцинации против кори у медицинских работников.

Определены дополнительные маркеры-предикторы эффективности выработки IgG к вирусу кори у медицинских работников.

Практическая ценность диссертации

Показана диагностическая значимость определения содержания IFN γ , суммарных IgG и IgM, общего билирубина, активности аланинаминотрансферазы на различных этапах иммунизации в качестве дополнительных маркеров-предикторов вакцинальных неудач при проведении вакцинации против кори, что может быть использовано для выявления групп риска с недостаточным уровнем противокоревых антител среди медицинских работников.

Установлена диагностическая значимость определения содержания в сыворотке крови интерферона- γ до вакцинации и IgG к вирусу кори после первой вакцинации для прогнозирования как первичных, так и вторичных вакцинальных неудач, что может быть использовано при проведении плановых и экстренных противоэпидемических мероприятий среди медицинских работников.

Представленная диссертационная является клинико-лабораторным исследованием формирования поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори у медицинских работников, выявлением маркеров-предикторов вакцинальных неудач.

Тема работы, использованные методы и материалы, полученные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту специальности 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Ерещенко А.А. выполнена на высоком методическом уровне. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (Протокол № 204 от 11 декабря 2019 г.).

Сформулированные цель, задачи, научные положения и рекомендации работы обоснованы и подтверждаются материалами диссертации. Выводы базируются на результатах проведенных исследований и логически вытекают из поставленных задач. Статистическая значимость результатов исследований обеспечена глубокой проработкой как отечественных, так и зарубежных литературных источников, посвященных изучаемой проблеме, применением совокупности современных методов соответственно цели, задачам и логике исследования, качественным и глубоким статистическим анализом данных, репрезентативным объемом выборки обследованных лиц.

В работе использованы результаты обследования 759 медицинских работников (302 человека – врачи, 457 человек – средний медицинский персонал) в возрасте от 18 до 79 лет.

Динамический мониторинг изменений биохимических и иммунологических параметров сыворотки крови проводился при сравнении двух групп: опытной (76 человек) – с отсутствием противокорревого иммунитета и контрольной (73 человека) – имеющие положительный результат при определении IgG к вирусу кори. Для разработки референтных интервалов иммунологических параметров сыворотки крови использованы результаты обследований 194 человек.

Статистическая значимость полученных данных не вызывает сомнений. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 7 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов

диссертационных исследований по специальности 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

Общая характеристика работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», трех глав «Результаты собственных исследований», заключения, выводов, указателя цитируемой литературы.

В обзоре литературы представлены данные о лабораторных методах оценки поствакцинального гуморального иммунитета вакциноуправляемых инфекций и возможностях использования параметров метаболизма в качестве предикторов вакцинальных неудач, а также рассмотрена проблема интерпретации результатов определения специфических антител у здоровых лиц с точки зрения клинической лабораторной диагностики.

В главе «Материалы и методы исследований» подробно представлен дизайн диссертационного исследования, дана характеристика обследуемых групп лиц, приведены четкие критерии включения/исключения, описаны используемые лабораторные методики с указанием производителей тест-систем и оборудования, четко сформулированы этапы разработки референтных интервалов с указанием ссылок на регламентирующие документы, детально описаны статистические методы, применяемые при обработке результатов исследования.

Диссертации изложена на 141 странице, иллюстрирована 20 таблицами и 16 рисунками. Указатель литературы содержит 204 источника, из них 84 – отечественных, 120 – зарубежных.

Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической лабораторной диагностики

Значимость диссертационного исследования Ерещенко А.А. определяется тем, что полученные результаты расширяют представление о диагностической значимости определения биохимических и иммунологических параметров сыворотки крови в качестве дополнительных

маркеров-предикторов вакцинальных неудач при проведении вакцинации против кори среди медицинских работников, а также указывают на необходимость дальнейшего поиска новых альтернативных метаболических маркеров-предикторов эффективности вакцинации против вакциноуправляемых инфекций.

Практическая значимость исследования обусловлена обоснованием возможности использования регрессионных моделей для прогноза вакцинальных неудач, которые основаны на показателях IFN γ до вакцинации и IgG к вирусу кори после первой вакцинации. Полученные лабораторные данные позволяют обеспечить персонифицированный и предиктивный подход при оценке необходимости ревакцинации против кори медицинских работников.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в практической деятельности клинико-диагностических лабораторий, отделениях инфекционной безопасности и гигиены, работе врачей-терапевтов, эпидемиологов, инфекционистов, иммунологов, а также в учебном процессе на занятиях со студентами, ординаторами, аспирантами, врачами клинической лабораторной диагностики, материалах лекций и семинаров по специальности «Клиническая лабораторная диагностика».

Материалы диссертации используются для теоретической и практической подготовки медицинских кадров на до- и постдипломном уровне на кафедре фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику клинико-диагностических лабораторий клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой».

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по существу диссертационного исследования и его дизайну, в том числе по оформлению диссертационной работы и автореферата Ерещенко А.А., нет. В работе имеются единичные стилистические и орфографические погрешности, которые не влияют на научную ценность проведенного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертация Ерещенко Алены Анатольевны «Лабораторные критерии формирования поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори у медицинских работников» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований **решена актуальная научная задача** по совершенствованию лабораторного мониторинга эффективности вакцинации против кори, имеющей существенное значение для клинической медицины и клинической лабораторной диагностики.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г. № 1168 с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ерещенко Алена Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв на диссертацию Ерещенко Алены Анатольевны заслушан, обсужден и утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, протокол №6 от 25 мая 2023 года.

Доктор медицинских наук, доцент
начальник центра клинической лабораторной
диагностики – главный лаборант
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России,
профессор кафедры клинической лабораторной диагностики
с курсом лабораторной иммунологии АОЦФТМ
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ

«Согласен на обработку персональных данных»



С.П. Казаков

25 мая 2023 года

105094, Российская Федерация, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3.
Тел: 8(499)263-55-55,
e-mail: gvkg.300@mail.ru;
<http://www.gvkg.ru>

Подпись доктора медицинских наук, доцента Казакова С.П. заверяю:



В.А. Терещенко