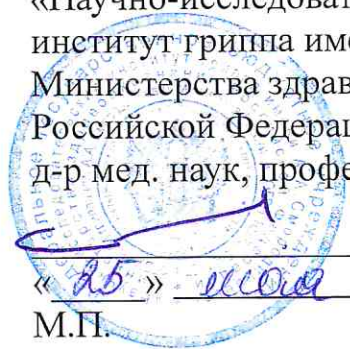


УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного
бюджетного учреждения
«Научно-исследовательский
институт гриппа имени А.А. Смородинцева»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д-р мед. наук, профессор



Д.А. Лиознов

« 25 » мая 2023 г.

М.П.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения – федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической ценности диссертации Костиновой Аристицы Михайловны «Оценка способности формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология

Актуальность темы выполненной работы

Первичные иммунодефицитные состояния или врожденные дефекты иммунной системы представляют собой группу орфанных заболеваний, которые клинически в основном представлены рецидивирующими, тяжелыми или не типично протекающими инфекциями. Основной группой пациентов старше 18 лет с врожденными дефектами иммунной системы являются пациенты с нарушением синтеза антител, от 10 до 20% больных из группы пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета – это лица с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН). Основной причиной госпитализаций, инвалидизации и преждевременной гибели таких пациентов являются осложнения инфекционных заболеваний в связи с нарушением способности синтеза антител в ответ на инфекцию, а также и на вакцинацию, в связи с чем до начала XXI века считалось, что вакцинация данной когорты

больных небезопасна и нецелесообразна. Позиция по данному вопросу радикально изменилась в 2015 году, когда был опубликован первый позиционный документ, в котором вакцинация инактивированными препаратами была рекомендована всем пациентам с первичными иммунодефицитными заболеваниями, в том числе с нарушением синтеза антител. Однако доказательная база представлена недостаточно ввиду редкости встречаемости данной патологии в популяции, а также неодинаковой способности резидуального синтеза антител больными по причине разнородности дефектов внутри самой группы. При этом в настоящее время благодаря росту осведомленности врачей, усовершенствования способов рутинной диагностики и повышения доступности лабораторных исследований отмечается стремительный рост выявляемости больных с данным диагнозом. В связи с чем необходимость и интерес к изучению эффективности вакцинации вновь остро стоит перед медицинским сообществом, имея своей целью улучшение качества жизни таких пациентов.

Ввиду редкости данной патологии, все имеющиеся на настоящее время исследования по изучению эффективности вакцинации против гриппа, как ежегодной «угрозы» населению в холодный период года, среди взрослых пациентов с ОВИН проведены на небольшом количестве больных. Сложность на пути изучения эффективности вакцинации также представляет и ежегодная смена циркулирующих штаммов в разных полушариях, соответственно, разный штаммовый состав сезонных вакцин против гриппа. В настоящее время в практике российского здравоохранения наибольшее распространение нашли инактивированные гриппозные вакцин – расщепленные (сплит) и субъединичные. С целью повышения иммуногенности вакцин для стимуляции синтеза антител в ранние сроки после введения препарата стали применяться адъювантные вакцины, которые оказывают активирующее влияние на клеточное звено иммунитета, что важно для усиления иммунного ответа у иммунокомпromетированных пациентов. В связи с чем данные проведенного исследования играют важную роль в формировании знаний для медицинского сообщества в целом и вносят вклад в изучение и обмен опытом в вопросах вакцинации больных, благодаря расширению и созданию международных баз данных и регистров.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Костиновой Аристицы Михайловны «Оценка способности формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей варьирующей иммунной недостаточностью», не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Костиновой А.М. выполнена в соответствии с основными направлениями научных исследований, проводимых в федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства.

В диссертации Костиновой А.М. предлагаемая схема вакцинации одномоментно двумя дозами адъювантной гриппозной вакциной, содержащей актуальные штаммы, показала свою безопасность, эффективность в виде предотвращения инфицирования в сезон гриппа. На клеточном уровне была показана ее иммуногенность у пациентов, которые в соответствии с определением и особенностями заболевания не способны к этому при естественном течении инфекции. Это имеет важное значение как для повышения эффективности профилактических мероприятий, так и для дальнейшего проведения популяционных исследований в области поиска эффективных схем вакцинации иммунокомпрометированных пациентов.

Новизна исследования и полученных результатов

Полученные автором данные об оценке способности формирования поствакцинального иммунного ответа, изучение переносимости и сравнение иммуногенности различных схем вакцинации против гриппа с применением трех- и четырехвалентной полимер-субъединичных (адъювантных) вакцин у пациентов с ОВИН представляют несомненный интерес для практического здравоохранения.

Автором проведено одномоментное введение двух доз адъювантных вакцин у пациентов с ОВИН, которое приводит к увеличению уровня антител к штаммам вируса гриппа в 9,3 раза выше, чем при вакцинации одной дозой, а также показано, что уровень АТ значительно выше при повторной вакцинации через год, чем при первичной вакцинации.

В работе выполнено сравнительное исследование экспрессии ТЛР у пациентов с ОВИН и здоровых добровольцев, изучена ее динамика после вакцинации против гриппа, а также получены данные об изменении основных субпопуляций лимфоцитов при применении разных схем иммунизации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость данной диссертационной работы обусловлена тем, что первичные иммунодефициты относятся к орфанным заболеваниям, в связи с чем в мире имеется ограниченное количество проведенных исследований, особенно среди взрослой популяции больных, на крайне малой выборке больных. Важность полученных результатов для науки и практической деятельности определяется получением новых данных о влиянии разных схем вакцинации на эффекторы врожденного и адаптивного звена иммунитета у пациентов с орфанной патологией. Отраженные в диссертационной работе данные позволяют сделать выводы, что часть пациентов способна формировать специфические антитела против вируса гриппа на протективном уровне, а, следовательно, оправдана целесообразность изменения существующей схемы вакцинации пациентов с ОВИН против гриппа: более высокая иммуногенность отмечается после введения одномоментно двух доз полимер субъединичной (адьювантной) вакцины. Это также дает основание предполагать, что вакцинация и против других вирусных инфекций может оказывать положительный эффект. Полученные данные могут послужить основой для изменения рекомендаций по вакцинации пациентов с ОВИН против гриппа.

Предложенный вариант совершенствования схемы вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью будет способствовать снижению бремени данного заболевания в популяции в целом, так как не исключен вариант мутирования вируса в организме больных ввиду недостаточности иммунной системы.

Также была впервые научно обоснована и доказана эффективность повторной вакцинации через один год одной дозой того же вакцинного препарата у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью,

что оправдывает рекомендации ежегодной вакцинации касательно адьювантных вакцин против вируса гриппа.

Основные научные положения, выводы и разработанные схемы кандидатской диссертации внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Результаты исследования используются для обучения студентов, врачей аллергологов-иммунологов на курсах тематического усовершенствования и постдипломного образования, а также в цикле лекций кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад автора не вызывает сомнений, автором лично в полном объёме были выполнены все этапы диссертационного исследования: планирование, организация, анализ 297 амбулаторных карт пациентов с ПИД со всей России из регистра ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, отбор 203 пациентов с ОВИН, разработка опросников и проведение анкетирования, непосредственно вакцинация и последующее наблюдение за состоянием пациентов, анализ данных и их статистическая обработка. Автором также была проведена лабораторная часть исследования на этапах подготовки и обработки биологического материала участников исследования, как здоровых добровольцев, так и пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе медицинских организаций всех форм собственности, включены в программы обучения студентов и ординаторов по специальности «аллергология-иммунология», а также в программы повышения квалификации врачей терапевтических специальностей, на факультетах дополнительного профессионального образования в образовательных организациях высшего образования при подготовке специалистов по направлениям «Медико-профилактическое дело» и

«Лечебное дело». Немаловажным является то, что полученные данные в последующем могут стать основой для формирования позиционных документов по изменению стратегии вакцинации пациентов с первичными иммунодефицитами.

Количество печатных работ

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 4 оригинальных научных статьи в международных, индексируемых базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, Chemical Abstracts Service (CAS), CrossRef, Embase; 1 обзорная статья в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 иных публикаций по результатам исследования.

Зарегистрирована заявка о выдаче патента Российской Федерации на изобретение «Способ формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью» в Федеральной службе по интеллектуальной собственности.

Оценка содержания работы

Работа выполнена в период с 2018 по 2021 годы на базе ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в отделении иммунопатологии.

Диссертационная работа подготовлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, предъявляемыми к написанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и построена по традиционному принципу в монографическом стиле на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования, а также из обсуждения, выводов и списка использованной литературы. Работа содержит 15 таблиц и 38 рисунков. Библиографический указатель включает 148 источников, из них 16 отечественных и 132 зарубежных.

Литературный обзор и полученные результаты логично изложены. Обзор литературы демонстрирует глубокую всестороннюю проработку

автором исследуемой проблемы: автор приводит классификацию первичных иммунодефицитов (ПИД), отражает важность профилактики гриппа среди таких пациентов, рассматривает грипп как модель для изучения поствакцинального иммунитета, актуальность разработки и применения 4-валентных гриппозных вакцин, преимущества адъювантных гриппозных вакцин и зарубежный опыт их применения у пациентов с ПИД и ОВИН, особенности гуморального и клеточного иммунитета. Диссертант в результате анализа литературы по избранной теме обоснованно приходит к выводу о множестве нерешённых или спорных вопросов – формирование клеточной памяти, факторы, влияющие на антителообразование, условия для развития полноценного как гуморального, так и клеточного иммунитета, безопасность применения, повышение эффективности вакцинации за счет применения индивидуальных схем, которые требуют дальнейшего изучения.

Раздел «Материалы и методы исследования» дает достаточную информацию о технической стороне работы. В рамках исследования использовались опросы, эксперименты, наблюдение, измерение, метод аналогии. Приведены критерии включения и невключения пациентов с ОВИН в исследование, использованные гриппозные вакцины, отражены юридические аспекты исследования, приведены лабораторные методы исследования гуморального и клеточного иммунитета, проведенные в аккредитованной лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова с использованием современных реактивов и оборудования, а также статистические методы.

Изложенный материал собственных исследований хорошо структурирован и соответствует поставленной цели и задачам исследования. Автором показано, что у пациентов с ОВИН безопасно применение полимер-субъединичных (адъювантных) вакцин против гриппа. Ежегодная вакцинация против гриппа с использованием одной и той же адъювантной вакцины у пациентов с ОВИН способствует не только синтезу специфических IgG, но и временной неспецифической профилактике респираторных инфекций. Одномоментное введение двух доз вакцин также способствует достоверному нарастанию уровня поствакцинальных антител по сравнению с одной дозой, но экспрессия ТЛР3 отмечается только на моноцитах, поэтому защитный эффект от других респираторных инфекций,

кроме вируса гриппа, может оказаться менее выраженным. В проведенном исследовании обнаружена значительная экспрессия ТЛР9 после повторной вакцинации через год и при одновременном введении двух доз адъювантных вакцин против гриппа, сопоставимая с достоверным нарастанием уровней антител ко всем штаммам вируса гриппа, что не было отмечено при однократной вакцинации больных ОВИН одной дозой. Все материалы статистически обработаны.

Выводы содержат ответы на все поставленные задачи. Текст диссертации иллюстрирован оригинальными рисунками и таблицами. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, которое соответствует паспорту специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология и оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом, по диссертационной работе принципиальных замечаний нет.

При детальном ознакомлении с материалами диссертации возникли следующие замечания оформительного характера:

1. Все заголовки и подзаголовки в тексте диссертации отделены от текста сверху и снизу тремя интервалами (согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011 только заголовки отделяют от текста сверху и снизу тремя интервалами);

2. Материал, изложенный в таблицах 1, 2, 3, 4 дублируется в рисунках 2, 3, 4 и 5. Следовало бы представить материал в наиболее наглядном и информативном виде, например, в виде таблиц.

3. В разделах диссертации 3.3.1. и 3.3.2. материалы исследования представлены в виде таблиц 12, 13, 14 и 15, в которых содержится большой массив данных со статистической обработкой результатов. Целесообразно было бы привести данные таблицы в Приложении, а в соответствующих разделах диссертации описать и проанализировать полученные результаты. Это позволило бы уменьшить общий объем диссертационной работы не в ущерб ее качеству.

4. В тексте диссертации отсутствуют ссылки на таблицы 14 и 15 (согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011 на все таблицы должны быть приведены ссылки в тексте диссертации).

5. Библиографические записи в списке использованной литературы оформлены в порядке первого упоминания в тексте независимо от того отечественные это источники или зарубежные. Согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011 «при наличии в списке литературы на других языках, кроме русского, образуется дополнительный алфавитный ряд, который располагают после изданий на русском языке».

Отмеченные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертационной работы.

Данное исследование вносит определенный вклад в профилактическую и клиническую медицину на современном этапе и является перспективным в плане дальнейших научных разработок по изучению влияния гриппозных вакцин на формирование гуморального и клеточного иммунитета.

Несомненно, небольшое число пациентов с ОВИН, привитых против гриппа, не позволяет экстраполировать результаты исследования на популяционный уровень. Кроме того, включение в диссертацию клинических данных о 203 больных с диагнозом ОВИН позволило бы дать более комплексное представление о проблеме.

Вопросы:

1. Насколько формирование основных субпопуляций лимфоцитов связано с вакцинацией или оно носит неспецифический характер?
2. Как долго сохранялось повышение экспрессии толл-подобных рецепторов?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Костиновой Аристицы Михайловны на тему: «Оценка способности формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Латышевой Елены Александровны и доктора медицинских наук Ахматовой Нэлли Кимовны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - вакцинопрофилактики гриппа пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью, имеющей существенное значение для аллергологии, иммунологии, и вакцинологии,

что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Костинова Аристица Михайловна – заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Отзыв на диссертацию Костиновой Аристицы Михайловны рассмотрен и утвержден на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации 25 мая 2023 года, протокол № 5.

Заведующий лабораторией испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России
доктор медицинских наук (3.2.2. Эпидемиология)

«25» мая 2023 г.

М.К. Ерофеева

Подпись М.К. Ерофеевой заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России
кандидат медицинских наук

«25» мая 2023 г.



Т.Г. Лобова

Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России)

Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

Контактный телефон: +7(812) 499-15-00

Адрес электронной почты: office@influenza.spb.ru

Адрес в сети Интернет: <https://www.influenza.spb.ru/>