

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук
Бурцевой Елены Ивановны на диссертационную работу Костиновой
Аристыцы Михайловны «Оценка способности формирования поствакцинального
иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной
недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.2.7. «Аллергология и иммунология»

Актуальность темы

Диссертационная работа Костиновой А.М. посвящена актуальной проблеме аллергологии и иммунологии - совершенствованию стратегии и тактики вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с редкой патологией иммунной системы, связанной с нарушением синтеза специфических антител.

Общеизвестным и доказанным многими исследователями является факт, что вакцинация признана наиболее эффективным и экономически оправданным методом специфической профилактики гриппозной инфекции, направленным на охрану здоровья населения, а также снижению риска инфицирования, развития тяжелых форм клинического течения, осложнений и летальности.

Одним из значимых документов, определяющих направления исследований по снижению рисков от гриппа, является Глобальная стратегия по гриппу в период 2019-2030гг., предложенная ВОЗ, которая одним из важных направлений определяет создание и применение безопасных и высокоэффективных гриппозных вакцин, в том числе, для групп риска. С этой целью в странах мира проводят исследования по внедрению четырёхвалентных вакцин, новых адьювантов, повышению вирусной нагрузки дозы вакцины, кратности вакцинации и ревакцинации, способов введения. Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, население нашей страны должно быть обеспечено вакцинацией против гриппа с охватом не менее 60% от общей численности и не менее 75% - лиц, относящихся к группам риска. К сожалению, в 2022г. охват прививками против гриппа был относительно низким и составил около 50%, одной из причин которого остается недостаточное доверие населения, а также медицинских работников (по причине отсутствия знаний), к безопасности и эффективности используемых гриппозных вакцин, в частности, в группах риска, в одну из которых входят пациенты с первичными иммунодефицитными состояниями.

Первичные иммунодефицитные состояния представляют собой группу редких заболеваний, которые клинически в основном представлены рецидивирующими, тяжелыми или не типично протекающими инфекциями. Приблизительно 10-20% из группы пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета, общей вариабельной иммунной недостаточностью имеют резидуальный ответ на вакцинацию против белковых антигенов, в меньшей мере, против полисахаридных антигенов. По результатам проведенных исследований, данная гетерогенность в нарушении синтеза специфических антител может быть связана с разными генетическими дефектами. При этом вакцинация против гриппа инактивированными вакцинами рекомендована данной когорте больных по тем же схемам, что и здоровой популяции с 2015г.

На сегодняшний день отсутствуют какие-либо данные об особенностях формирования поствакцинального иммунитета (врожденного и адаптивного) у пациентов с нарушением синтеза антител при разных схемах иммунизации, влиянии вакцин на течение основного заболевания. В связи с расширением списка показаний к применению моноклональных антител против В-лимфоцитов в ревматологии, онкогематологии и иммунологии существует необходимость в изучении клеточных путей активации иммунитета в указанной выше группе пациентов.

Все выше перечисленные проблемы представляют актуальность проведения исследований по совершенствованию тактики вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с общей вариабильной иммунной недостаточностью.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Методологический подход к проведению исследований адекватный, в работе представлен современный и информативный выбор методик. Выводы, сделанные диссертантом, соответствуют поставленной цели и задачам, а практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной диссертационной работы. Положения, выносимые на защиту, аргументированы, подтверждены экспериментальными данными, соответствуют содержанию работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность результатов, сформулированных положений и выводов подтверждена объемом выполненных проведенных исследований, а также корректной статистической обработкой полученных результатов, полнотой литературно-библиографической справки, глубоким и аргументированным анализом полученных результатов.

Автором впервые проведена оценка эффективности разных схем вакцинации лиц с общей вариабельной иммунной недостаточностью против вируса гриппа с определением не только уровня специфических антител, но и маркеров врожденного иммунитета – толл-подобных рецепторов, а также основных субпопуляций лимфоцитов. Полученные автором данные свидетельствуют о безопасности полимер-субъединичных вакцин, более высоком шансе прироста уровня антител при вакцинации двумя дозами и ревакцинации через год, отсутствии влияния вакцинации на динамику субпопуляций лимфоцитов CD3+CD19- и CD3-CD19+.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Данные, полученные автором в ходе исследования, показали, что часть пациентов способна вырабатывать в ответ на вакцинацию против гриппа специфические антитела на протективном уровне, а также косвенно свидетельствуют об активации клеточного иммунитета.

Практически значимой является доказанная автором эффективность одномоментного введения двух доз полимер-субъединичной вакцины и последующая ревакцинация пациентов через год.

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.

Полученные автором результаты могут быть использованы в актуализации инструкции по применению вакцины, а также рекомендаций по включению пациентов с ОВИН в Национальный календарь профилактических прививок.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По тематике, методам исследования, основным положениям и выводам диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Поставленные задачи, цель исследования нашли полноценное отражение в выводах. По материалам диссертации 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 Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 публикаций - по результатам исследования; 2 публикации - в сборниках материалов зарубежных научных конференций. 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.

Содержание и оформление диссертационной работы.

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 159 страницах печатного текста, иллюстрирована 38 рисунками, 15 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных исследований, обсуждения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 148 источников, из них отечественных – 16, зарубежных – 132 и 2 приложений. Структура диссертации в целом соответствует требуемым стандартам.

Введение диссертации посвящено актуальности темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, апробация результатов, личный вклад автора.

В первой главе «Обзор литературы» автор приводит данные по характеристике пациентов с ПИД, вирусе гриппа как модели инфекции для изучения динамики поствакцинального иммунитета, актуальности разработки четырех-валентных вакцин

против гриппа, применения в их составе адьювантов, исследований зарубежных авторов по вакцинации против гриппа пациентов с ОВИН, изучению гуморального, клеточного и врожденного иммунитета. В заключении автор отмечает, что имеющиеся на сегодняшний день фундаментальные данные по эффективности и безопасности вакцинации пациентов с ОВИН глобально отсутствуют или ограничиваются скорее наблюдениями за несколькими пациентами, противоречивы и не могут быть использованы по причинам разного дизайна исследований. Все вышесказанное определило круг задач для дальнейших исследований.

Замечания по главе. Есть некорректное написание антигенной структуры вирусов гриппа, а также некоторые неточности (пандемии гриппа, понятия «антигенный шифт» и «антигенный дрейф»).

Во второй главе «Материалы и методы исследований» представлены данные по участникам исследования в возрасте 18-60 лет (15 пациентов с ОВИН и 32 – здоровые лица контрольной группы), гриппозным вакцинам («Гриппол Квадривалент» и «Гриппол Плюс», ООО НПО «Петровакс Фарм», Россия), методам изучения безопасности вакцинации, иммуногенных свойств, клеточного ответа, статистической обработки результатов.

Замечания по главе. Не совсем корректно представлена оценка безопасности вакцин, протокол постановки РТГА (нет ссылок на используемые антигены и тест-системы).

В третьей главе «Результаты исследований» представлены данные, полученные автором, согласно поставленным задачам и дизайну исследования.

Для решения поставленных задач по оценке безопасности вакцинации, изучению иммуногенных свойств вакцины одной или двумя дозами, а также ревакцинации через год в отношении каждого из 3-4 компонентов гриппозных вакцин автором были использованы классические подходы, а также предложены некоторые дополнительные параметры такие как, наблюдение за реакцией на прививку в течение 14 дней, доля случаев с 2-кратным и более приростом титров антител. Автор получила результаты, свидетельствующие о том, что в группе пациентов с ОВИН, вакцинированных одной дозой, прирост титра антител является единичным, в то время как, двумя дозами и ревакцинации через год шанс прироста антител был в 9,3 раза и в 6,7 раза выше соответственно независимо от штамма.

Кроме того, последующее наблюдение за пациентами с ОВИН в течение 3 месяцев с выявлением пациентов с диагностическими приростами антител в более поздние сроки после вакцинации, указывает на необходимость исследования поствакцинальных антител для большей достоверности не ранее чем через 4 недели после иммунизации.

Необходимо отдельно отметить комплексную оценку эффективности вакцин проведением автором изучения динамики субпопуляционной структуры лимфоцитов, эндосомальных Толл-подобных рецепторов (гранулоциты, моноциты) у пациентов с ОВИН. Автор показала, что полимер-субъединичные вакцины не влияли на активацию изменения субпопуляционной структуры лимфоцитов, а также обеспечивали более длительный неспецифический иммунитет за счет комплекса полиоксидония с поверхностными белками вирусов гриппа, определяющие их состав.

В четвертой главе «Обсуждение полученных результатов» автор сравнивает результаты, полученные лично, с данными других исследователей, подтверждая или дополняя ранее полученные. Определенный интерес представляют исследования зарубежных авторов, показавших роль адьювантных вакцин в росте числа активированных дендритных клеток (скорость миграции в лимфатические узлы, созревание), что указывает на их роль в активации не только гуморального, но и клеточного иммунитета. С этим связан выбор автором группы пациентов с ОВИН и проведения исследований по изучению не только факторов гуморального, но и клеточного иммунитета по разным схемам – однократное введение дозы, однократное введение двух доз четырехвалентной гриппозной вакцины и ревакцинация через год трехвалентной вакциной.

Один из вопросов, который необходимо было обсудить, это – ограниченное число пациентов с ОВИН (15 человек), включенных в исследование; автор аргументирует этот факт необходимостью их стабильного состояния здоровья с учетом интервала проведения заместительной терапии; отсутствием тяжелых сопутствующих заболеваний, требующих приема ГКС, цитостатических препаратов и др.

В главе представлены основные результаты исследований и их обсуждение, которые подводят итог научной работы и формируют основные выводы.

Замечания по главе. Часть информации, в основном, данных литературы было бы лучше представить в главе «Обзор литературы».

Выводы сформулированы четко, отражают решение поставленных задач и подтверждают правомерность основных положений, выносимых на защиту, являются итогом анализа репрезентативных данных.

Замечания по выводам. Не отражен вывод по пятой поставленной задаче – «Сравнить эффективность разных режимов и схем вакцинации против гриппа пациентов с ОВИН».

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с установленными требованиями и полностью соответствует основным положениям диссертации.

Результаты диссертационного исследования достаточно полно изложены в научных публикациях: автором опубликовано 13 работ, в том числе, 4 работы – в международных индексируемых базах, 1 (обзорная) - в изданиях Перечня рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки.

При рецензировании работы возникли в порядке дискуссии **следующие вопросы:**

1. Объясните свой выбор применением методики оценки иммуногенности вакцины по объединенному по всем штаммам шансу 2-кратного и более прироста титров антител.
2. По задаче 5. Была ли проведена оценка эффективности разных режимов и схем вакцинации против гриппа пациентов с ОВИН и в чем она заключалась.
3. В работе была применена одномоментная вакцинация двумя дозами вакцины пациентов с ОВИН. Есть ли данные литературы по применению у таких пациентов вакцин с более высокой антигенной нагрузкой.
4. Почему в сравнительном плане Вы не провели исследований факторов клеточного иммунитета у здоровых добровольцев.

Сделанные замечания не снижают научной и практической ценности диссертационной работы и не влияют на общую положительную оценку полученных результатов.

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 является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи вакцинопрофилактики гриппа пациентов с общей/вариабельной иммунной недостаточностью, имеющей существенное значение для аллергологии и иммунологии, 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 г. № 0692/P, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Костинова Аристица Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Официальный оппонент:

Бурцева Елена Ивановна, д.м.н., 03.00.06 - вирусология, 14.00.30 – эпидемиология (в настоящее время 1.5.10 - вирусология, 3.2.2 – эпидемиология),
заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа
ФГБУ «Национальный исследовательский
Центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного
академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
Москва 123098, ул. Гамалеи д.18
e-mail: elena-burtseva@yandex.ru
тел.8 499 190 3046



Подпись Бурцевой Е.И. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «Национальный исследовательский
Центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного
академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
123098, Москва, ул. Гамалеи д. 18.
e-mail: info@gamaleya.org
тел. 193-30-01
к.б.н. Кожевникова Л.К.



Согласен на обработку
персональных данных
«02» июня 2023 года



Бурцева Елена Ивановна