

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор  
Б.Н. Котив

«14» 10 2020 г.  
рег. № 4/10/ 204

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Яппарова Рафаэля Галиевича «Характеристика клинического и иммунологического ответа на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

#### 1. Актуальность темы выполненной работы и ее связь с отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа Яппарова Рафаэля Галиевича «Характеристика клинического и иммунологического ответа на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией» посвящена актуальной социально-значимой проблеме медицины – повышение продолжительности и качества жизни больных ВИЧ-инфекцией. По данным ЮНЭЙДС, к 2020 г. число людей, живущих с ВИЧ, составляло 37,8 миллионов человек. С начала эпидемии ВИЧ заразились около 80 миллионов человек, и 36,7 миллионов человек умерли от болезней, связанных со СПИДом.

На конец 2019 года в России проживало более 1,1 млн ВИЧ-инфицированных граждан, при этом число уже умерших превысило 345 тысяч человек. Помимо колоссальных экономических затрат, проблема ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний наносит ощутимый урон демографии и национальной безопасности стран всего мира, в том числе и Россий-

ской Федерации. Принятая в 2016 г. «Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2016 г. № 2203-р) является ярким подтверждением этого. Исследования по обоснованию направлений совершенствования медицинской помощи ВИЧ-инфицированным безусловно, являются актуальными с точки зрения медицинской науки и практики. Проблема роста распространенности ВИЧ-инфекции в мире, обусловленная успехами антиретровирусной терапии и увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных, актуализирует вопросы специфической профилактики циклически текущих неоппортунистических инфекционных заболеваний в этой когорте населения. Возрастающая когорта ЛЖВ активно включается в эпидемические процессы многих инфекционных заболеваний, в т.ч. и сезонных респираторных, к которым можно отнести грипп. Единых научно обоснованных международных рекомендаций по специфической профилактике этого заболевания в когорте людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (далее – ЛЖВ) нет, что обуславливает актуальность научных исследований в этой области.

Рецензируемая работа выполнена на высоком научном и методическом уровне на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Республики Башкортостан, г. Уфа при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора Лиознова Д.А.

Научные положения диссертации, а также сделанные на их основе выводы и рекомендации автором достаточно обоснованы. Это обусловлено выбором информативных методов исследования иммунитета, применением комплексного системного подхода к анализу полученных данных. Разработанные автором рекомендации по организации вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с ВИЧ-инфекцией построены на основе детального научного анализа. Выводы исследования логично вытекают из представленных в работе научных положений, а практические рекомендации позволяют в полной мере использовать данную работу для внедрения в работу Центров СПИД.

Автореферат отражает содержание работы. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, оформлены в соответствии с предъявленными требованиями.

Личный вклад автора в исследование весом. Р.Г. Яппаров непосредственно участвовала во всех этапах исследования: от постановки задач и их практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и внедрения их в практику, принимал участие в формировании исследуемых групп, обследовании и вакцинации больных, сборе и анализе материалов по всем разделам исследования, освещении материалов в печати, на различных конгрессах и форумах.

Работа достаточно широко апробирована. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

**2. Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

закljučаются в том, что впервые в России дана характеристика влияния наиболее распространенной в Российской Федерации трехкомпонентной противогриппозной вакцины на клиническое течение и основные лабораторные показатели у ВИЧ-инфицированных взрослых. Общие представления о нарушении антителогенеза на фоне ВИЧ-инфекции известны давно, но автором впервые целенаправленно доказано достоверное угнетающее влияние ВИЧ-опосредованного иммунодефицита на специфический противогриппозный антителогенез после иммунизации наиболее распространенной в Российской Федерации гриппозной вакцины. Впервые на репрезентативной выборке пациентов доказано, что сезонная противогриппозная вакцинация очищенными антигенами не вызывает значимого ухудшения иммунологических и вирусологических показателей у ВИЧ-инфицированных, находящихся на эффективной антиретровирусной терапии, независимо от выраженности иммуносупрессии.

Соискателем показана зависимость показателей специфического гуморального и клеточного иммунитета от выраженности вторичного иммунодефицита

(стадии ВИЧ-инфекции), вплоть до отсутствия достоверной сероконверсии у пациентов с количеством CD4<sup>+</sup> -лимфоцитов в крови менее 200 клеток/мкл. Впервые на основании оценки динамических современных иммунофенотипических характеристик лимфоцитов крови (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>) убедительно доказана общность закономерностей формирования и поддержания иммунологической памяти у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных пациентов после гриппозной иммунизации. Показано, что рекомендуемые многими авторами маркеры иммунологической памяти (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>) не являются прогностическими маркерами выраженности иммунного ответа на вакцинацию не целесообразны к изучению для прогноза выраженности и оценки стойкости специфической сероконверсии. Установлено, что общие и местные реакции на введение вакцины против гриппа развиваются у ВИЧ-инфицированных чаще, чем у лиц контрольной группы, но носят обратимый характер, имеют слабую выраженность и купируются без фармакологической коррекции, что важно для практического здравоохранения.

### **3. Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.**

Значимость диссертации Яппарова Р.Г. определяется результатами исследования, которые дали автору возможность разработать и предложить к внедрению в систему научно-обоснованных мероприятий по оптимизации вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у ЛЖВ.

Доказанные автором отсутствие выраженных поствакцинальных реакций у всех ВИЧ-инфицированных, в т.ч. находящихся на эффективной антиретровирусной терапии, позволяет сократить число противопоказаний для введения противогриппозной вакцины и при необходимости расширить спектр медицинских организаций для ее введения практически все амбулаторно-поликлинические учреждения МЗ РФ, имеющие лицензированные кабинеты иммунопрофилактики.

Результаты исследования по оптимизации медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией внедрены в практическую деятельность региональ-

ных Центров СПИДа Республики Башкортостан, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией.

#### **4. Структура и содержание работы.**

Представленная диссертационная работа Яппарова Р.Г. «Характеристика клинического и иммунологического ответа на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией» представляет собой законченный научно-исследовательский труд, изложенный на 133 страницах, включающий 17 рисунков, 35 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту; представлена информация об апробации работы и внедрении результатов исследования в клиническую практику. Задачи исследования соответствуют поставленной автором цели.

В первой главе представлен обзор литературы, основанный на анализе 30 работ на русском языке и 167 англоязычных источников по теме диссертации.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, которыми обследованы 225 человек, провакцинированных от гриппа. В основную группу вошел 171 больной ВИЧ-инфекцией в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 36 (32,0; 39,0) лет). Большую долю привитых составили мужчины (63,2%) и больные на стадии III ВИЧ-инфекции (63,2 %), стадию IVA регистрировали у 24,0 %, стадию IVБ – у 10,5 %, стадию IVВ – у 2,3 % пациентов (согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции (2006 г.). Дана характеристика клинических и лабораторных методов, использованных для обоснования выводов работы. Описаны методы статистической обработки.

Достоверность и добросовестность сбора первичных материалов не вызывает сомнений. Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждаются корректным подбором опытных и контрольных групп

пациентов, адекватным математическим инструментарием статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены собственные исследования динамики иммунологических и вирусологических показателей у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вакцинированных против гриппа. Оценивались показатели клинического и биохимического анализа крови больных ВИЧ-инфекцией, привитых против гриппа. Изучены частота, спектр и выраженность общих и местных поствакцинальных реакций у ВИЧ-инфицированных лиц. Доказано, что частота реакция у ЛЖВ выше, чем в контрольной группе, но они носят транзиторный характер, не требующий фармакологической коррекции, при этом не отмечаются лабораторные и клинические признаки прогрессирования иммунодефицита.

Описана заболеваемость гриппом и ОРВИ в поствакцинальный период у привитых против гриппа больных ВИЧ-инфекцией.

В четвертой главе рассмотрена характеристика поставакцинального иммунного ответа к антигенам вируса гриппа у ЛЖВ. Изучена динамика титров специфических антител, показатели иммуногенности противогриппозной вакцины, иммунный ответ на вакцинацию у пациентов с ВИЧ-инфекцией, серонегативных к вирусам гриппа.

В пятой главе описаны результаты изучения формирования иммунологической памяти у больных ВИЧ-инфекцией после вакцинации против гриппа, доказаны общие закономерности ее формирования во всех следующих группах.

Заключение посвящено обсуждению полученных результатов, написано в форме обобщения и подводит итог всей работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам и результатам исследования. Обоснованность выносимых на защиту научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечивается постановкой задач, подобранными методиками исследования, пониманием автором изучаемой проблемы. Выводы соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается. Соискателем проявлено умение логично излагать результаты исследования и формулировать выводы.

Подытоживая сказанное, необходимо выделить ряд несомненных достоинств работы. Прежде всего, это касается высокого уровня планирования работы, что повлекло лаконичность подбора материала для исследования и форма изложения его результатов и практических рекомендаций.

Обращает на себя внимание адекватная статистическая обработка полученных результатов.

Диссертация является качественно оформленным завершенным научным трудом. Текст диссертации и автореферата изложен грамотным литературным языком. Диссертация и автореферат выполнены в едином стиле. Нет сомнений, что автор способен качественно излагать результаты и формулировать выводы проведенного исследования. Представленные результаты, научные положения и выводы достоверны и обоснованы.

#### **5. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Полученные результаты могут быть использованы руководителями медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, а также органам исполнительной власти в сфере здравоохранения для принятия и внедрения управленческих решений, направленных на повышение качества медицинской помощи и жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией. Отсутствие выраженных нежелательных явлений после иммунизации ЛЖВ позволяет не рассматривать ВИЧ-инфекцию в качестве ограничений вакцинации и упрощают организацию процесса иммунизации населения.

Отказ от малоинформативных показателей оценки выраженности сероконверсии и иммунологической памяти способен сохранить средства на проведение лабораторного мониторинга эффективности вакцинации. Низкая иммуногенность трехкомпонентных вакцин с низкой концентрацией гриппозных антигенов являются обоснованием поиска более эффективных методов иммунизации ЛЖВ.

## **6. Замечания к работе.**

Существенных и принципиальных замечаний нет. Тема диссертации соответствует заявленной медицинской специальности. Полученные результаты и выводы соответствуют цели исследования, автореферат полностью отражает содержание работы. Указанные автором публикации полностью соответствуют содержанию диссертации.

В ходе дискуссии хотелось бы услышать комментарии автора по ряду вопросов, которые не снижают актуальности и ценности представленной работы:

1. Почему на Ваш взгляд имеющаяся активация гуморального иммунитета (СГТА у ЛЖВ до вакцинации выше, чем в контрольной группе) не обеспечивает снижения заболеваемости ВИЧ-инфицированных гриппом?

2. Могут ли Ваши данные служить обоснованием для отказа от вакцинации ЛЖВ вакцинами с низким содержанием и малым спектром гриппозных антигенов? Если нет, то почему?

3. Как Вы объясняете высокую частоту общих и местных реакций на вакцинацию и почему эта частота существенно выше в группе ЛЖВ, если предположительный механизм их развития иммуноопосредованный?

## **5. Заключение**

Диссертация Яппарова Р.Г. «Характеристика клинического и иммунологического ответа на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи – обоснование безопасности сезонной вакцинации ЛЖВ против гриппа, имеющей важное значение для развития инфекционных болезней.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на

соискание учёной степени кандидата (доктора) наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.09 –инфекционные болезни.

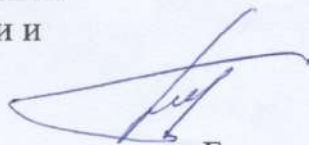
Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания №1 от 24 сентября 2020 года.

Начальник кафедры инфекционных болезней  
(с курсом медицинской паразитологии и  
тропических заболеваний)  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук профессор



Жданов Константин Валерьевич

Доцент кафедры инфекционных болезней  
(с курсом медицинской паразитологии и  
тропических заболеваний)  
доктор медицинских наук, доцент



Буланыков Юрий Иванович



ПОДЛИННОСТЬ  
ПОДПИСИ ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела кадров  
Военно-медицинской  
Академии  
Буланыков М/С

Д. Гусев