

ОТЗЫВ

официального оппонента руководителя отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» ФМБА России, доктора медицинских наук, профессора Харит Сусанны Михайловны на диссертационную работу Яппарова Рафаэля Галиевича на тему «Характеристика клинического и иммунологического ответа на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Грипп и ОРВИ - самые распространенные инфекционные. В связи с постоянной изменчивостью вирусов гриппа ежегодно отмечаются сезонные увеличения заболеваемости, вплоть до эпидемий и периодически глобальных пандемии. Показатель заболеваемости гриппом в РФ в 2019 г составил 37,3 на 100 000. Опасность гриппа определяется, как тяжестью его клинических проявлений, приводящих к высокому уровню госпитализации, развитию летальности в острый период, так и формированием отсроченной летальности за счет увеличения числа инфарктов и инсультов через 2-3 недели после острого периода. Для гриппа характерно и иммуносупрессивное воздействие, приводящее к наслоению бактериальных инфекций, чаще пневмококковых, вызывающих пневмонии, сепсис и также угрожающих жизни пациента. Изучение анамнеза людей наиболее тяжело болеющих гриппом и погибающих от его осложнений выявило ряд факторов риска, в частности, иммунодефицитные состояния. Специфическая терапия гриппа имеется, но, как показал международный опыт, вирусы гриппа формируют устойчивость к лекарственным средствам, да и эффективность лекарств коррелирует со своевременностью назначения. Это определяет первостепенное значение первичной профилактики - вакцинации против гриппа людей с факторами риска. В когорту людей с иммунодефицитными состояниями входят и пациенты с ВИЧ-инфекцией. Лица, живущие с ВИЧ, болеют гриппом тяжелее, у них чаще развиваются осложнения и летальный исход заболевания, особенно это актуально для больных с глубокой иммуносупрессией и/или не получающих антиретровирусную терапию.

Поэтому ВОЗ считает необходимым, и многие страны имеют отдельные рекомендации, по ежегодной иммунизации против гриппа всех пациентов с хроническими, в том числе иммунодефицитными, заболеваниями. В нашем национальном календаре профилактических прививок сделан акцент на проведение вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией, но специальных указаний на тактику иммунизации взрослых пациентов, в том числе в отношении вакцинации против гриппа нет. В тоже время, учитывая тяжесть течения гриппа у этих пациентов, для них необходимы

обоснованные рекомендации, разработанные на основании оценки эффективности и безопасности вакцинации. Теоретически можно предполагать, что все неживые вакцины относительно безопасны, как и в целом для людей с иммунодефицитными состояниями, хотя описаны случаи повышения вирусной нагрузки и/или снижения количества CD4+-лимфоцитов в поствакцинальном периоде. Гораздо проблематичнее вопрос об эффективности иммунизации, т.е. будут ли формироваться антитела, клетки памяти. Ответ на вакцину может быть недостаточным и зависеть от степени иммунодефицита, как это показано у взрослых пациентов с ВИЧ, привитых пневмококковой вакциной, вакциной против гепатита В. Сегодня предлагают разные способы повышения эффективности вакцинации ВИЧ-инфицированных- дополнительные дозы вакцины (до 9 введений вакцины гепатита В), внутривенное введение вакцин, применение адъювантов с иммуностимулирующим эффектом. Необходимость предупреждения гриппозной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией и разработки оптимальной тактики иммунизации определяет научную и практическую актуальность проведенной работы, целью которой явилось охарактеризовать динамику клинических и лабораторных показателей у больных ВИЧ-инфекцией после вакцинации против гриппа для оценки её эффективности и безопасности

Степень обоснованности научных положений, новизны и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор справедливо отмечает, что в Российской Федерации для массовой иммунизации преимущественно используют вакцины российского производства, отличающиеся составом от импортных препаратов, что ограничивает экстраполяцию зарубежного опыта и определяет необходимость собственных данных. Исследований у взрослых лиц, живущих с ВИЧ, не проводили, нормативные документы, регламентирующие процедуру иммунизации взрослых пациентов против гриппа, в отличие от детства, не разработаны. В связи с этим цель работы и задачи исследования представляются актуальными. Положения, выносимые на защиту, полностью отражены в материалах диссертации. Основное содержание диссертационной работы позволяет решить поставленную проблему.

Показана безопасность вакцины против гриппа с иммуноадъювантом – ни у одного пациента не наблюдалось серьезных побочных проявлений, и несмотря на то, что реактогенность вакцины по частоте общих слабых и местных реакций была выше, чем в группе сравнения, однако реакции эти были транзиторные и не требовали терапии. Анализ биохимических показателей, оценка вирусной нагрузки, уровня основных субпопуляций лимфоцитов в динамике подтвердили безопасность вакцинации. Обращает внимание

некоторый неспецифический позитивный эффект – снижение уровня вирусной нагрузки и увеличение числа CD4+клеток в поствакцинальном периоде у всех подгрупп пациентов с ВИЧ-инфекцией. В тоже время установлено, что однократная иммунизация против гриппа больных с ВИЧ не формирует достаточного специфического антителообразования при исходном количестве CD4+-лимфоцитов в крови менее 200 клеток/мкл. При этом пациенты с более высоким уровнем CD4+-лимфоцитов ответили выработкой антител к антигенам гриппа, однако среднегеометрическая величина титров была ниже, чем в группе сравнения. Важным выводом исследования является установленный факт формирования Т-клеточной иммунологической памяти (количества Т-лимфоцитов с иммунофенотипами CD4+CD45RO+ и CD8+CD45RO+ в крови) у привитых против гриппа ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных лиц. Это свидетельствует о возможности формирования бустер эффекта при повторной встрече с антигенами гриппа. Нельзя исключить, что выявленный автором факт наличия исходно защитного уровня антител к гриппу у ряда пациентов с ВИЧ, не прививавшихся в предшествующий сезон, также обусловлен ранее сформированными клетками памяти, поддерживающими минимальный уровень антительной защиты.

Достоверность результатов проведенной научной работы обеспечивается применением общенаучных (анализ, синтез и индукция), частных (описание, измерение, сравнение) методов исследования. В качестве теоретической и методологической базы использованы фундаментальные исследования отечественных и зарубежных авторов по клинике и иммунологии вакцинального процесса, характеристикам противогриппозных вакцин, их применению у ВИЧ-инфицированных; применены информативные адекватные поставленным задачам методы сбора и обработки исходной информации; объем выборки репрезентативен (обследовано 175 пациентов, выделена группа сравнения 50 человек); обработка полученных результатов осуществлялась параметрическими и непараметрическими методами статистики; что обеспечило внутреннюю непротиворечивость, принципиальную согласованность данных по отдельным разделам с результатами предыдущих исследований в смежных областях.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Впервые в России охарактеризованы клинические и лабораторные показатели течения ВИЧ-инфекции у взрослых больных после иммунизации против гриппа. Получены данные об отсутствии негативных изменений основных иммунологических, вирусологических, клинико-лабораторных параметров течения ВИЧ-инфекции после вакцинации больных против гриппа, что позволяет рекомендовать иммунизацию

пациентов без мониторингования количества CD4+-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови, показателей гемограммы и биохимического анализа крови.

Установлено, что общие и местные реакции на введение вакцины против гриппа развиваются у ВИЧ-инфицированных чаще, чем у лиц контрольной группы, однако носят типичный и транзиторный характер, имеют слабую степень выраженности и купируются самостоятельно.

Показана неполноценность гуморального иммунного ответа на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией в виде недостаточного специфического антителообразования после однократной иммунизации против гриппа при разном уровне CD4+ субпопуляций.

Выявлены схожие закономерности динамики показателей Т-клеточной иммунологической памяти (количества Т-лимфоцитов с иммунофенотипами CD4+CD45RO+ и CD8+CD45RO+ в крови) у привитых против гриппа ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных лиц и показана нецелесообразность определения количества Т-лимфоцитов с иммунофенотипом CD4+CD45RO+ и CD8+CD45RO+ в отдаленный период вакцинации против гриппа для оценки её иммунологической эффективности.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций. Результаты доложены на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные заболевания» (Сочи, 1–4 ноября 2017г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» (Санкт-Петербург, 10–11 июня 2019г.), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов в Республике Башкортостан» (Уфа, 28 ноября 2019).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Автором на основании полученных результатов рекомендовано ежегодно перед началом сезона прививать больных ВИЧ-инфекцией инаktivированной вакциной против гриппа. Вне зависимости от степени иммунодефицита, уровня вирусемии и/или отсутствии антиретровирусной терапии. Для увеличения эффективности больным ВИЧ-инфекцией с количеством, CD4+-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл проводить вакцинацию против

гриппа на фоне антиретровирусной терапии. С учетом доказанной безопасности, но низкой иммуногенности стандартной однократной схемы вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией очевидна необходимость разработки более эффективной стратегии иммунизации. В первую очередь целесообразно оценить результаты метода введения бустерных доз вакцины и/или применения препаратов с высокими дозами антигенов вирусов гриппа.

Для улучшения качества жизни и снижения заболеваемости гриппом ВИЧ-инфицированных пациентов необходима вакцинация, которая должна быть утверждена в нормативных документах.

Структура и объем работы

Диссертационная работа построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы (197 источника, среди которых 31 – отечественные). Она изложена на 133 страницах машинописного текста, включая 35 таблиц и 17 рисунков. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ. Автореферат содержит все необходимые разделы, в которых в полном объеме представлено обоснование основных положений и результатов диссертационного исследования.

Замечания по диссертационной работе нет

В ходе прочтения работы в качестве дискуссии возникли вопросы к соискателю:

1. Не считаете ли Вы, что недостаточная эффективность использованной Вами вакцины против гриппа у пациентов с уровнем CD4+ ниже 200 кл/мкл определяется сниженной антигенной нагрузкой (по 5 мкг антигена вместо 15). Вы сами обсуждаете, как вариант повышения эффективности, увеличение дозы антигена?
2. Как Вы объясняете большую частоту слабых общих реакций у привитых с ВИЧ-инфекцией?
3. Не связываете ли Вы эффект повышения уровня CD4+ клеток и снижение вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-инфекцией привитых против гриппа с наличием иммуноадьюванта в составе вакцины?

Заключение

Все вышесказанное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Яппарова Рафаэля Галиевича на тему «Характеристика клинического и иммунологического ответа на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией» представленная к защите по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук Лиознова Дмитрия

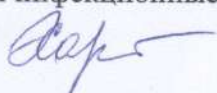
Анатольевича является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена задача, имеющая важное практическое значение в области развития отечественного здравоохранения - обоснование необходимости вакцинации против гриппа пациентов с ВИЧ-инфекцией.

По 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 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства»

доктор медицинских наук по специальности инфекционные болезни,
профессор

 Харит Сусанна Михайловна

Подпись Харит С.М. заверяю:



Должность

Адрес учреждения 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова д.9

Телефон 8-812-234-60-04, e-mail niidi@niidi.ru, сайт www.niidi.ru