

## ОТЗЫВ

официального оппонента – заведующего кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Игнатовой Галины Львовны по диссертации Золотова Максима Олеговича на тему «Оптимизация вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.29. Пульмонология

### *1. Актуальность выполненного исследования*

Проблема пневмококковой инфекции в настоящее время не теряет своей актуальности. Большое разнообразие серотипов возбудителя приводит к возникновению заболеваний как в детской, так и во взрослой популяции. При этом микроорганизм может вызывать неинвазивные (отит, синусит, бронхит) и инвазивные (менингит, сепсис, пневмония с бактериемией) формы инфекции. Особую опасность микроорганизм представляет для лиц с иммунодефицитами.

Для профилактики заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, разработаны полисахаридные и конъюгированные вакцины. Применение конъюгированных вакцин вызывает снижение носительства пневмококка, приводит к образованию стойкого иммунитета против патогена. Вакцинация лиц без иммунодефицита показала высокую эффективность. Однако иммунизация лиц с ВИЧ-инфекцией имеет много нерешенных вопросов, которые связаны с оценкой эффективности вакцинопрофилактики, определением показаний к вакцинации в зависимости от значения показателей клеточных факторов иммунной системы.

Таким образом, направление исследования, которое рассмотрено в диссертации М.О. Золотова является актуальным в современной пульмонологии. Не менее важным является разработка оптимальных схем иммунизации для ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от состояния иммунной системы пациента.

### *2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность*

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проведенных исследований с использованием современных методов лабораторной диагностики. В работе использованы надлежащие методы статистической обработки.

Научная новизна определяется следующими наиболее значимыми результатами. Выявлено, что применение 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины приводит к статистически значимому увеличению количества клеток иммунологической памяти у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, иммунизация активирует Т-клеточное звено иммунной системы у пациентов с недостатком Т-хелперов, что проявляется увеличением общего количества Т-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов.

Впервые в РФ показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых выявлен дефицит В-лимфоцитов, отмечается увеличение частоты носительства пневмококка на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. На основании этих данных был предложен новый способ подбора схемы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных больных.

### ***3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Положения и выводы, представленные в работе, обоснованы в полном объеме. Это доказано четко сформулированной целью исследования, для достижения которой были разработаны конкретные задачи. Дизайн работы включал в себя применение как классических методов исследования, так и использование современных методов лабораторной диагностики. Все это позволило повысить эффективность проведение вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Объем проведенных исследований позволил получить достоверные данные, при анализе которых были выявлены статистически значимые изменения количества популяций и субпопуляций лимфоцитов после проведенной иммунизации. На первом этапе в исследовании приняли участие 200 лиц, живущих с ВИЧ, из которых 100 были вакцинированы, а другие 100 были группой контроля. На 2 этапе дополнительно рекрутирован 31 пациент для анализа эффективности разработанного способа подбора схемы вакцинопрофилактики у ВИЧ-инфицированных больных.

Приведенные данные демонстрируют обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в работе.

#### **4. *Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования***

Полученные автором результаты позволяют повысить эффективность иммунизации пневмококковыми вакцины, за счет применения предложенного способа подбора схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией.

Представленные в работе данные о структуре микрофлоры верхних дыхательных путей у больных с ВИЧ-инфекцией, а также уровень чувствительности потенциальных возбудителей пневмонии к антибиотикам будет способствовать увеличению эффективности эмпирической антибиотикотерапии у данной группы пациентов.

#### **5. *Оценка содержания диссертации***

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 108 отечественных и 75 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 18 рисунками.

Анализ диссертации по главам.

В главе введение представлены цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы представлены современные данные о патогенезе ВИЧ-инфекции, особое внимание уделено нарушениям в работе иммунной системы у данной группы пациентов. Также автор описывает неинфекционные и инфекционные заболевания бронхо-легочной системы, которые наиболее часто встречаются у лиц, живущих с ВИЧ. В отдельной подглаве М.О. Золотов поднимает вопрос о возможной иммунизации против респираторных патогенов у ВИЧ-инфицированных больных.

Во второй главе изложены дизайн исследования, примененные методы общеклинической и лабораторной диагностики. Подробно описаны подходы, которые применялись в ходе работы, в том числе методы статистической обработки.

Третья глава содержит клиническую характеристику иммунизированной и контрольной групп. Представлены данные о количестве эпизодов ОРВИ и

пневмонии у обследованных, произведен расчет индекса массы тела. Описаны результаты таких общеклинических и специфичных для ВИЧ-инфицированных пациентов лабораторных анализов, как общий и биохимический анализы крови, вирусная нагрузка. Показано отсутствие статистически значимых различий между пациентами контрольной и иммунизированной групп на момент начала исследования.

В четвертой главе приведены результаты иммунологического исследования пациентов. Показан исходный дефицит В-лимфоцитов у участников независимо от количества Т-хелперов. Продемонстрировано увеличение количества CD3+, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитов у пациентов с недостатком Т-хелперов через 3 месяца, прошедших с момента вакцинации. Повышенные значения сохранялись в течение 1 года. Кроме того, выявлено, что введение ПКВ13 приводит к увеличению количества клеток иммунологической памяти независимо от их исходного уровня.

В пятой главе описаны результаты микробиологического исследования пациентов. Приводятся данные о структуре микрофлоры верхних дыхательных путей и изменения ее состава после проведения иммунизации. Выявлено снижение доли пневмококка и увеличение числа энтеробактерий после введения ПКВ13. Представлены результаты чувствительности представителей порядка *Enterobacterales* и *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам.

В шестой главе изложен предложенный способ подбора схемы вакцинопрофилактики против пневмококковой у ВИЧ-положительных пациентов. Приведенные данные подтверждают эффективность разработанной методики.

В заключении проводится обобщение полученных результатов и их анализ. Сравнение с данными, представленными в литературе.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы полностью соответствуют поставленной цели, задачам и содержанию работы. Все положения диссертации статистически подтверждены.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. В международных научных базах представлены 2 работы диссертанта. Оформлен 1 патент на изобретение РФ.

Результаты, полученные в ходе выполнения работы, были обсуждены на региональных и всероссийских научных мероприятиях.

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ СО СГБ №4, ГБУЗ СО ТГКП №3, а также в учебном процессе на кафедрах общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии; инфекционных болезней с эпидемиологией, детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Полученные автором результаты можно использовать в работе врачей различных специальностей: пульмонологов, инфекционистов, терапевтов, аллергологов-иммунологов. Язык изложения литературный. Существенных замечаний по работе и тексту диссертации нет.

***6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Автореферат составлен по традиционному принципу. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

***7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»***

Диссертационная работа Золотова Максима Олеговича на тему: «Оптимизация вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной научной задачи современной пульмонологии по повышению эффективности вакцинации против пневмококка у пациентов с ВИЧ-инфекцией путем применения разработанной схемы иммунизации, что имеет важное научно-практическое значение для медицинской науки, и пульмонологии в частности.

Диссертационная работа Золотова Максима Олеговича соответствует требованиям п. 9, 10 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 года и № 748 от 02.08.2016 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

***Официальный оппонент:***  
заведующий кафедрой терапии

института дополнительного профессионального образования  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук  
(3.3.3. Патологическая физиология;  
3.1.29. Пульмонология),  
профессор

Игнатова Галина Львовна

03.09.2021

Почтовый адрес: 454092, Российская Федерация,  
Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64  
Телефон: +7 (351) 2327371  
Электронная почта: kanc@chelsma.ru



Подпись профессора Игнатовой Галины Львовны заверяю