

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор  
ФГБУ «НИИ пульмонологии»  
ФМБА России,  
кандидат медицинских наук



В.М. Мишарин

2025 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения "Научно-исследовательский институт пульмонологии" Федерального медико-биологического агентства России о научно-практической значимости диссертационной работы Татевосова Виталия Рантиковича на тему: «Иммунотерапия в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

#### Актуальность избранной темы.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) – одни из наиболее распространенных острых патологий, которые являются причиной временной нетрудоспособности. Это довольно широкий спектр патологий: от малосимптомной инфекции слизистой дыхательных путей до тяжёлых пневмоний, угрожающих жизни пациента. Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым острым инфекционным заболеваниям. Подавляющее большинство ВП вызвано 4 микроорганизмами, 2 из которых относятся к так называемым типичным грамположительным (*Streptococcus pneumoniae*) или грамотрицательным (*Haemophilus influenzae*) бактериям. Два других возбудителя (т.н. «атипичные» патогены) являются паразитами, лишенными ряда факторов автономной жизнедеятельности. Это обуславливает их внутриклеточное расположение (*Chlamydomphila pneumoniae*) или тесную связь с клеточной мембраной и мимикрию под ее антигенный состав (*Mycoplasma pneumoniae*).

Уровень заболеваемости и смертности от пневмонии возрастает в период эпидемического роста заболеваемости гриппом и негриппозными ОРВИ. А среди бактериальных возбудителей значительно лидирует пневмококк (ПК). Поэтому вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции (ПИ) является значимым методом профилактики ВП. Однако пневмония не развивается при нормальном состоянии механизмов неспецифической резистентности, поэтому пневмококк не рассматривается как высококонтагиозный возбудитель. Факторами риска пневмококковой инфекции являются любые заболевания и состояния, ведущие к снижению функции В-лимфоцитов и, следовательно, гуморального иммунитета, а также нарушающие функцию мерцательного эпителия бронхов. Заболеваемость ВП в организованных коллективах, является одной из наиболее актуальных проблем. Заболеваемость ВП среди военнослужащих в 2-3 раза выше, чем среди гражданских лиц.

Одним из инструментов управления системой врождённого иммунитета могут быть иммуномодуляторы микробного происхождения и их синтетические аналоги. В современной практике используется широкий перечень иммуномодуляторов микробного происхождения: ГМДП, ИРС-19, рибомунил, анатоксин стафилококковый очищенный (АСО), Иммуновак-ВП-4 и др. Клиническая эффективность и безопасность этих препаратов установлена многими авторами. Доказано, что применение данных иммуномодуляторов повышает выработку различных цитокинов, принимающих участие в воспалительном ответе, таких как фактор некроза опухолей- $\alpha$ , моноцитарный хемотаксический протеин, ИЛ-8 и ИЛ-6. Несомненными лидерами среди ИМ, используемых в лечении заболеваний дыхательных путей, являются лизаты бактерий, которые эффективно применяются на протяжении почти 30 лет более чем в 60 странах мира.

Однако в литературе недостаточно результатов исследований по применению бактериальных вакцин в комплексном лечении внебольничной пневмонии с первых дней поступления пациента с ВП в стационар.

Таким образом, диссертация Татевосова В.Р. посвященная исследованию эффективности применения иммуномодулятора микробного происхождения в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у лиц молодого возраста является актуальной для пульмонологической науки и практики.

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

Степень обоснованности и достоверности научных положений, отражённых в диссертационном исследовании Татевосова В.Р. не вызывает сомнений. В работе использовалось достаточное количество клинического материала для получения статистически достоверных результатов. Выводы сформулированы на основании полученных в ходе исследования результатов. Практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, имеют научное и практическое значение и основываются на результатах собственных исследований. Данные диссертационного исследования были доложены на различных конгрессах и конференциях, в том числе на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (18 ноября 2022 г., Москва); на X юбилейной межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (17 мая 2024 г., Москва); а также на XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (18 октября 2024 г., Москва). Разработанный Татевосовым В.Р. способ лечения внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения используется в работе

пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии РФ.

### **Достоверность и новизна**

Впервые на основании полугодового наблюдения разработаны научно обоснованные рекомендации по применению Иммуновак-ВП-4® в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового призыва. Проведена оценка эффективности иммунотерапии препаратом Иммуновак-ВП-4® по назально-подкожной схеме в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения в организованных коллективах, продемонстрировавшее её клиническую эффективность на протяжении 6 месяцев. Установлено достоверное снижение заболеваемости пневмонией и острым риносинуситом у пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4®, по сравнению с группой на стандартной базисной терапии. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. В ходе анализа полученных клинических данных использовались современные статистические методы расчёта.

### **Общая характеристика работы**

Положения диссертационной работы соответствуют требованиям паспорта научной специальности 3.1.29. Пульмонология. Результаты проведённого исследования охватывают следующие направления данной специальности в соответствии с паспортом научных специальностей ВАК (медицинские науки): пункт 1 – исследование органов дыхания у человека и в эксперименте с использованием инструментальных методов, и пункт 5 – изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование подходов к лечению и профилактике заболеваний дыхательной системы. Так же положения диссертации соответствуют требованиям паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки). Результаты работы охватывают пункт 6, который включает разработку и улучшение методов диагностики, лечения и

профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Диссертация Татевосова В.Р. изложена на 107 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, который включает 228 источников, из них 133 отечественных и 95 зарубежных. Работа иллюстрирована 3 рисунками и 8 таблицами.

Во введении раскрыта актуальность выбранной темы исследования, отражены статистические показатели заболеваемости внебольничной пневмонией, в том числе в организованных воинских коллективах. Так же показана возможность влияния иммуномодуляторов микробного происхождения и их синтетических аналогов на систему врожденного иммунитета. Дана характеристика препарата Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, который представляет собой комплекс водорастворимых антигенов из микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli* и дано подробное описание механизма действия препарата на иммунную систему. Показана степень разработанности темы исследования. Определены цели и задачи исследования. Вынесено пять положений на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. В этом разделе подробно и в полном объеме приведены основные статистические показатели по болезням органов дыхания, показывающие актуальность и практическую значимость выбранного направления исследования. В обзоре литературы так же показаны данные по микробиологической характеристике внебольничной пневмонии, раскрыты особенности иммунопатогенеза ВП, дана характеристика иммуномодуляторов микробного происхождения и показана их роль в иммунокоррекции.

Глава 2. Материалы и методы исследования. В этом разделе диссертации автор даёт общую характеристику исследуемых групп, подробно описывает этапы исследования, методы лабораторного и инструментального обследования. Описана назально-подкожная схема введения препарата Иммуновак-ВП-4®. Далее описаны методы оценки нежелательных явлений при иммунотерапии, которые оценивались путём ежедневного осмотра врачом в течение всего периода нахождения на стационарном лечении всех участников исследования, по результатам осмотра заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которой отмечали все нежелательные явления. Описаны методы определения клинической и иммунологической эффективности иммунотерапии, а так же методы статистической обработки полученных данных.

Глава 3. Результаты собственных исследований. В данном разделе автором проведено изучение, анализ и систематизация нежелательных явлений при применении Иммуновак-ВП-4® в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения. Отмечено, что в целом препарат Иммуновак-ВП-4® хорошо переносился участниками исследования. Далее проведена оценка клинического эффекта и динамики показателей функции внешнего дыхания при применении иммуномодулятора Иммуновак-ВП-4® в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения. Анализ данных свидетельствует о том, что, несмотря на наблюдавшуюся меньшую частоту повторных респираторных инфекций по всем изучаемым нозологиям, статистически значимо снижение частоты отмечено только в отношении острого риносинусита и пневмонии в группе военнослужащих, получивших иммунотерапию препаратом Иммуновак-ВП-4®, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную базисную терапию. Так, в течение 6-месячного периода наблюдения после лечения повторно пневмонию перенесли 3 (9%) пациента основной группы и 15 пациентов (28%) в группе сравнения ( $p = 0,031$ ), а острый риносинусит – 9 пациентов (17%) из

группы сравнения, в то время как в основной группе случаев острого риносинусита через 6 месяцев не наблюдалось ( $p = 0,012$ ). Кроме того проведена оценка динамики показателей клинического анализа крови и показателей функции внешнего дыхания при применении препарата Иммуновак-ВП-4® в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения. Через 6 месяцев наблюдения в группе 1 отмечено статистически значимое улучшение ряда показателей функции внешнего дыхания, включая пиковую объемную скорость (ПОС) ( $p < 0,001$ ), максимальную объемную скорость при выдохе 25% от ФЖЕЛ (МОС25) ( $p = 0,002$ ) и максимальную объемную скорость при выдохе 50% от ФЖЕЛ (МОС50) ( $p = 0,007$ ). В группе 2 таких значимых изменений в показателях ФВД не было выявлено. Стоит отметить, что в группе, получавшей Иммуновак-ВП-4®, показатель ПОС, благодаря значительному улучшению, через 6 месяцев стал статистически выше, чем в контрольной группе, с разницей медиан 46 [95% ДИ = от 4 до 81] л/с ( $p = 0,02$ ). Проведён анализ динамики уровней специфических IgG к антигенам клеточной стенки условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав Иммуновак-ВП-4®, в ходе которого установлено, что на 15 сутки и через 6 месяцев у пациентов I группы определены статистически значимо более высокие показатели уровней IgG-антител к компонентам препарата Иммуновак-ВП-4®, при этом у пациентов из II группы в аналогичные сроки значимых изменений данных параметров не выявлено. Для оценки воздействия адаптивного иммунитета на течение внебольничной пневмонии лёгкого течения, а также различных методов лечения этого состояния, у пациентов из обеих групп был проведен анализ содержания цитокинов. Исследования проводились на начальном этапе заболевания, на 15-й день и через 6 месяцев после выписки из стационара.

Анализ данных показал, что у военнослужащих нового пополнения из обеих групп на начальном этапе заболевания ВП лёгкого течения уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови находился на верхней границе нормы ( $<5$  нг/мл). Через 15 дней наблюдалось разнонаправленное изменение уровня ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,05$ ) и

через 6 месяцев ( $p=0,002$ ) после выписки из стационара. В группе пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, было зафиксировано значительное снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  – с 5,3 (2,1–13,1) пг/мл до 2,0 (1,1–4,6) пг/мл через 15 дней ( $p=0,05$ ), а через 6 месяцев до 1,8 (0,7–3,1) пг/мл ( $p=0,008$ ), в то время как в группе контроля таких изменений не наблюдалось ( $p=0,99$  через 15 дней,  $p=0,33$  через 6 месяцев). Аналогичную динамику показал уровень ИЛ-6, с разницей в значениях через 15 дней ( $p=0,05$ ) и через 6 месяцев ( $p=0,05$ ). Изначально уровни ИЛ-6 в обеих группах не различались ( $p=0,58$ ), однако через 15 дней в группе с применением Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> отмечалось значительное снижение уровня ИЛ-6 с 9,2 (6,1–34,2) пг/мл до 3,3 (1,7–14,8) пг/мл ( $p=0,04$ ), что сделало его значительно ниже, чем в контрольной группе (3,3 (1,7–14,8) пг/мл против 9,1 (8,4–9,8) пг/мл,  $p=0,04$ ). Что касается уровней ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$ , то существенных изменений в сыворотке крови в обеих группах на всех этапах исследования (исходно, через 15 дней и через 6 месяцев) не было зафиксировано.

Исходно концентрация ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови пациентов группы контроля и пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, были сопоставимы ( $p=1,00$ ). Дальнейший анализ показал, что динамика данного показателя в группах исследования различается ( $p=0,009$  – через 15 суток,  $p=0,05$  – через 6 месяцев). На 15 сутки у пациентов из основной группы концентрация ИФН- $\gamma$  на фоне применения Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> снизилась с 175,3 (58,5–301,4) пг/мл до 75,0 (65,0–103,4) пг/мл ( $p=0,02$ ), в то время как у пациентов из группы контроля без применения Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> значение данного показателя оставалось без изменений относительно исходного уровня ( $p=0,57$ ). Различия между группой контроля и группой Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> через 15 суток после начала исследования были статистически значимы: 75,0 (65,0–103,4) пг/мл против 157,7 (120,1–246,0) пг/мл ( $p=0,02$ ). Через 6 месяцев при применении Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> отмечалось дальнейшее уменьшение концентрации ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови до 70,5 (62,5–141,5) пг/мл ( $p=0,009$  по сравнению с

исходным уровнем), в то время как в контрольной группе данный показатель составил 116,4 (94,5–221,1) пг/мл ( $p = 0,05$  по сравнению с контролем).

**Заключение.** В этом разделе обобщены данные полученные в исследовании. Проведена систематизация, полный анализ и оценка полученных результатов

Выводы и практические рекомендации в полном объёме соответствуют поставленным в исследовании целям и задачам, вытекают из полученных результатов. Разработанные в ходе исследования практические рекомендации для применения Иммуновак-ВП-4® в рамках комплексных лечебно-профилактических мероприятий для военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией лёгкого течения могут применяться в клинической практике врачей пульмонологов, терапевтов, инфекционистов и иммунологов.

#### **Личный вклад.**

Татевосов В.Р. лично участвовал в обследовании и лечении пациентов, включённых в исследование, проводил их иммунизацию препаратом Иммуновак-ВП-4®, получал биоматериал для иммунологических исследований. Личный вклад автора так же включает написание обзора литературы, разработку дизайна исследования, сбор и статистическую обработку полученных данных, а также подготовку и оформление научные публикации.

#### **Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки.**

Значимость полученных в ходе диссертационного исследования результатов заключается во внесении дополнений в схему комплексного лечения внебольничной пневмонии, позволяющих оптимизировать комплекс лечебно-профилактических мер для пациентов молодого возраста с внебольничной пневмонией лёгкого течения.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Использование Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих молодого пополнения целесообразно внедрить в практику врачей пульмонологов, терапевтов, инфекционистов. А снижение в последующие 6 месяцев частоты возникновения повторной пневмонии и острого риносинусита, по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими стандартную базисную терапию открывает возможности рассмотрения применения Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> в комплексном лечении и других инфекций дыхательных путей. Данные, полученные в исследовании, могут быть внедрены в учебные программы для студентов, ординаторов медицинских ВУЗов, повышения квалификации врачей аллергологов-иммунологов, пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

### **Заключение**

Диссертационная работа Татевосова Виталия Рантиковича на тему: «Иммунотерапия в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по изучению эффективности в комплексной терапии внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения иммуномодулятора микробного происхождения Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, продемонстрировавшее его клиническую эффективность на протяжении 6 месяцев, что представляет высокую значимость для теоретической и практической медицины, в частности, терапии, пульмонологии и иммунологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям пп. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Татевосов Виталий Рантикович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Настоящий отзыв и диссертационная работа обсуждены и одобрены на заседании отдела клинических исследований федерального государственного бюджетного учреждения "Научно-исследовательский институт пульмонологии" Федерального медико-биологического агентства России. Протокол заседания № 3 от « 02 » апреля 2025 года.

Заведующая отделом  
клинических исследований  
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России,  
доктор медицинских наук,  
(3.1.29. Пульмонология  
3.2.7. Иммунология  
(медицинские науки)

Осипова Галина Леонидовна

« 23 » 04 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт пульмонологии" Федерального медико-биологического агентства России; адрес: Российская Федерация, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр. 10; тел.: +7 (495) 651-95-62; эл. почта: secretary@pulmonology-fmba.ru; сайт: <https://pulmonology-fmba.ru>.

Подпись доктора медицинских наук Осиповой Г.Л. удостоверяю:

Начальник отдела кадров  
ФГБУ «НИИ пульмонологии»  
ФМБА России



Канунникова Лариса Владимировна