

«Утверждаю»

Проректор

по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

доктор медицинских наук

Мирзаев К.Б.



сентября 2023 г.

»

ОТЗЫВ

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертации Калашниковой Дарьи Владимировны на тему: «Характеристика цитопений и цитологические изменения в костном мозге у больных ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.**

Актуальность темы выполненной работы

ВИЧ-инфекция и ее осложнения являются одной актуальных проблем в мире. Антиретровирусная терапия существенно улучшает качество жизни пациентов и увеличивает ее продолжительность, при этом возможны побочные миелотоксические эффекты. Прогрессирование ВИЧ-инфекции влияет на все клоны гемопоэтических клеток, и даже при отсутствии других патологических процессов морфология костного мозга не соответствует норме. Интеркуррентные вторичные и оппортунистические инфекции могут оказывать влияние на кроветворение. Широкое распространение эпидемии ВИЧ-инфекции, молодой возраст больных, увеличивающееся число пациентов, получающих специфическую терапию, определяют актуальность изучения развития гематологических изменений для коррекции терапии и

прогнозирования дальнейшего течения заболевания. В настоящее время в России исследования костного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией выполняются нечасто, как правило, при подозрении на развитие лимфопролиферативных заболеваний.

Представляется актуальным и практически значимым изучение различных вариантов угнетения кроветворения у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции, оценка влияния вторичных и оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией на состояние кроветворной системы. Результаты лабораторных методов диагностики, включая цитологическое исследование костного мозга позволят определить факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями, для совершенствования медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам.

Таким образом, выбранная тематика и дизайн исследования по направлению «инфекционные болезни», представленные в диссертационной работе Калашниковой Д.В. считаются актуальными, современными, представляют интерес в научном плане и перспективны для практического здравоохранения.

Научная и практическая ценность диссертации

На основании ретроспективного анализа карт 110 пациентов, находившихся на стационарном лечении с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и угнетением хотя бы одного ростка кроветворения по результатам развернутого анализа крови, автором впервые получены данные о частоте различных вариантов угнетения кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией. У 60,9% больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями встречались изолированные проявления угнетения кроветворения, у 39,1 % больных - двухлинейные. Установлено, что двухростковые цитопении всегда развивались у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний. Впервые показана связь отдельных видов нарушений кроветворения, вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией.

Впервые на основании результатов цитологического исследования костного мозга у 30 больных ВИЧ-инфекцией выявлены специфические проявления дисплазии, установлено, что угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков связано со снижением уровня CD4+-клеток. Впервые доказано, что развитие миелодисплазии в эритроидном и гранулоцитарном ростках не зависит от наличия/отсутствия АРТ у больного ВИЧ-инфекцией, при этом выраженность изменений в мегакариоцитарном ростке напрямую связана с отсутствием АРТ. Установлена взаимосвязь уровня вирусной нагрузки и изменений в костном мозге.

Впервые определены факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией по оценке миелограмм, такие как гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоза в костном мозге. Прогноз основан на оценке анамнестических, половозрастных, клинических и лабораторных данных у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями.

По результатам диссертационного исследования определены основные виды цитопений, отражено влияние сопутствующих ВИЧ-ассоциированных заболеваний на формирование цитопений и определены факторы риска неблагоприятного исхода заболевания.

Это обуславливает необходимость взаимодействия врачей инфекционистов с гематологами, исследований костного мозга пациентов с цитопениями с помощью стеральной пункции при наличии показаний.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах категории К1 и 3 статьи в журналах категории К2, входящих в

список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и WoS.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Проблемы коморбидности при туберкулёзе и инфекционной патологии», номер государственной регистрации 122020900226-2.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

В диссертационном исследовании автор рассматривает варианты угнетения кроветворения у пациентов с ВИЧ-инфекцией. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями наиболее частыми вариантами угнетения кроветворения были изолированная тромбоцитопения (50,0 %), сочетания тромбоцитопении с анемией (19,9 %), тромбоцитопении с лейкоцитопенией (11,8 %). Установлена взаимосвязь между стадией ВИЧ-инфекции, уровнем иммуносупрессии, вирусной нагрузкой, наличием антиретровирусной терапии и видом гематологических нарушений. У больных с 3 стадией ВИЧ-инфекции развивались однолинейные цитопении с умеренным снижением гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов, а у больных со 2 и 4 стадиями ВИЧ-инфекции - одно- и двухростковые цитопении. Выраженная иммуносупрессия чаще сопровождалась двухлинейными цитопениями с большей частотой тромбоцитопении и анемии. При вирусной нагрузке менее 10 000 копий/мл встречались только тромбоцитопения, тромбоцитопения с анемией, изолированная анемия, а при вирусной нагрузке более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл – тромбоцитопения. На фоне антиретровирусной терапии в структуре цитопений большей была частота анемии, меньшей изолированной тромбоцитопении. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями из вторичных/оппортунистических заболеваний преобладали орофарингеальный кандидоз, туберкулёз, реже диагностировались активная

ВЭБ-инфекция, ЦМВ-инфекция, токсоплазмоз. При орофарингеальном кандидозе и туберкулезе наиболее часто встречались тромбоцитопения и сочетание анемии и тромбоцитопении, при ВЭБ-инфекции и ЦМВ-инфекции – сочетание анемии с тромбоцитопенией, при токсоплазмозе – анемия. Полученные данные представляют важность для клиницистов, занимающихся проблемой ВИЧ-инфекции и дают четкое представление о гематологических изменениях во взаимосвязи со стадией ВИЧ-инфекции и сопутствующей патологией.

Диссертант выявила особенности результатов цитологических исследований у пациентов с ВИЧ-инфекцией и угнетением кроветворения. Обнаружено снижение общей клеточности у 50 % пациентов в миелограммах с цитопениями и ВИЧ-инфекцией, у 36,7 % - угнетение гранулоцитарного ростка, у 53,3 % - снижение количества клеточных элементов мегакариоцитарного ростка. Признаки дисплазии отмечались во всех трех ростках и выявлялись у 46,7 % пациентов, наиболее частым признаком дисплазии являлось наличие голаядерных клеток среди элементов мегакариоцитарного ростка. У пациентов с различным количеством CD4+-определены признаки диспоза – голаядерные клетки, которые чаще встречались при уровне CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. При вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл чаще выявлялись гипоклеточность эритроцитарного и гранулоцитарного ростков кроветворения. Голаядерные клетки чаще определялись в миелограммах у пациентов с уровнем вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл. Установленные изменения в миелограммах определяют целесообразность применения данного метода при цитопениях у больных ВИЧ-инфекциях.

В диссертации охарактеризованы факторы риска неблагоприятного исхода у больных с ВИЧ-инфекцией и цитопениями. Факторы риска выявлялись в порядке уменьшения степени влияния: уровень CD4+-клеток в иммунограмме менее 200 кл/мкл, уровень РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл, отсутствие антиретровирусной терапии, гипоклеточность костного мозга,

гипоклеточность мегакариоцитарного ростка, наличие признаков диспоза в костном мозге и гипоклеточность гранулоцитарного ростка.

На основании полученных данных сформулированы практические рекомендации, которые успешно могут быть использованы в реальной клинической практике в инфектологии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты диссертации, практические рекомендации могут быть широко использованы в практической работе врачей инфекционистов и врачей терапевтического профиля.

Рекомендуется пациентов с ВИЧ-инфекцией независимо от стадии заболевания и получения антиретровирусной терапии с выявленными цитопениями по общему анализу крови в обязательном порядке направлять к гематологу для дальнейшей диагностики и коррекции выявленных изменений. При выявлении у пациента с ВИЧ-инфекцией в гемограмме двухростковой цитопении проводить диагностические мероприятия, включающие иммунологическое обследование и диагностику вторичных/оппортунистических заболеваний. При проведении пациентам с ВИЧ-инфекцией исследования костного мозга выявление гипоклеточности костного мозга, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков, признаков диспоза должно оцениваться как факторы риска неблагоприятного исхода заболевания. В случаях, если у пациентов, не обследованных на ВИЧ-инфекцию или с отрицательным результатом исследования, при проведении исследования костного мозга в миелограмме выявляются голоядерные клетки обязательно проводить обследование на ВИЧ-инфекцию, в том числе повторно, с учетом возможности при предыдущем исследовании попадания в серонегативное окно.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах при подготовке врачей инфекционистов и врачей терапевтов.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям. Диссертационная работа Калашниковой Дарьи Владимировны написана самостоятельно, хорошим языком.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Имеются мелкие стилистические погрешности, не умаляющие значения диссертации. Следует отметить, что автор делает выводы по каждой вторичной или оппортунистической инфекции, однако, у многих пациентов, особенно с выраженным иммунодефицитом, они имеются в сочетании. Поэтому важным является именно выявление цитопений у ВИЧ-инфицированных для своевременного назначения лечения, профилактика цитопений.

Целесообразно продолжить исследование в данном направлении по группам пациентов с различными вторичными/оппортунистическими заболеваниями совместно с клиницистами «Инфекционной клинической больницы № 1 имени Далматова Д. М.», «Клинического противотуберкулёзного диспансера № 4» и «Областной клинической больницы» Омской области.

Имеется вопрос диссертанту: какие заболевания относятся к оппортунистическим и какие к вторичным заболеваниям при ВИЧ-инфекции?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Калашниковой Дарьи Владимировны на тему: «Характеристика цитопений и цитологические изменения в костном мозге у больных ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по прогнозированию исходов у больных с ВИЧ-инфекцией и цитопениями путем изучения структуры цитопений, характеристики миелограмм в зависимости от выраженности иммунодефицита, вирусной нагрузки, наличия вторичных и

оппортунистических заболеваний, что имеет существенное значение для инфектологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Калашниковой Дарьи Владимировны полностью соответствует критериям п. 9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Калашникова Дарья Владимировна заслуживает присуждение учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. – инфекционные болезни.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от «28» августа 2023 г.).

Отзыв составил:

заведующий кафедрой туберкулеза
и инфекционных болезней ИГМАПО
– филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н., профессор
(3.1.26 – фтизиатрия)

Зоркальцева Елена Юльевна

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук

Основное место работы – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю.

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

доктор медицинских наук профессор



Чеботарева Т. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Телефон: (499) 252-21-04

e-mail: rmapo@rmapo.ru

Web-сайт: <http://www.rmapo.ru>