

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Калашниковой Дарьи Владимировны на тему «Характеристика цитопений и цитологические изменения в костном мозге у больных ВИЧ – инфекцией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы.

Диссертационная работа Калашниковой Дарьи Владимировны посвящена характеристике цитопений и цитологическим изменениям в костном мозге у пациентов с ВИЧ – инфекцией, что чрезвычайно актуально в настоящее время по причинам развития гематологических нарушений у данной категории больных вследствие различных причин, что требует тщательного изучения этиологии процесса и выбора пациент-ориентированной тактики обследования и лечения.

Согласно данным ВОЗ во всем мире к началу 2022 года насчитывалось примерно 38,4 миллиона [33,9–43,8 миллиона] людей, живущих с ВИЧ, из них 1,5 миллиона [1,1–2,0 миллиона] человек заразились ВИЧ в 2021 году. 84,2 [64 млн–113 млн] миллионов – инфицированы с начала эпидемии, 40,1 [33,6 млн–48,6 млн] миллионов – умерли от СПИДа. По состоянию на конец декабря 2021 года 28,7 млн людей получали антиретровирусную терапию по сравнению с 7,8 млн в 2010 году. В 2021 г. 75% [66–85%] всех людей, живущих с ВИЧ, имели доступ к лечению - 76% [67–87%] взрослых в возрасте 15 лет и старше, живущих с ВИЧ, и 52% [42–65%] детей в возрасте 0–14 лет имели доступ к лечению. В свою очередь, в Российской Федерации на 31.12.2021 г. выявлено 1 562 570 чел. с ВИЧ-инфекцией, в т.ч. живущих с ВИЧ – 1 137 596 чел., умерло – 424 974 чел. Мужчины составили 62,5%, гетеросексуальный путь – 67,3%.

Выше представленные данные лишь раз свидетельствуют об актуальности проблемы ВИЧ-инфекции как в мире, так и в России и ее регионах, и, конечно, симптомов и синдромов, связанных с ВИЧ.

Гематологические нарушения у пациентов с ВИЧ-инфекцией занимают одно из лидирующих позиций в структуре клинических и лабораторных проявлений. ВИЧ-инфекция ассоциирована с многочисленными нарушениями гемопоэза, воздействуя как на лимфоидный, так и на миелоидный ростки кроветворения на уровне стволовых клеток кроветворения. Так, у 70–80 % ВИЧ-инфицированных пациентов развивается

анемия, нейтропения может быть прослежена у более чем 50 % индивидуумов с выявленным ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом. Тромбоцитопения также часта, она затрагивает приблизительно 40 % пациентов, а у 10 % пациентов с ВИЧ-инфекцией является первым симптомом или знаком инфекции.

ВИЧ-инфекция в настоящее время приобрела характер хронического инфекционного заболевания. Оптимизация антиретровирусной терапии значительно улучшила результаты лечения ВИЧ-инфекции и тем самым приблизила выживаемость больных ВИЧ-инфекцией к общепопуляционным. Значительный вклад в качество жизни пациентов вносит наличие у них гематологических изменений. Нарушения кроветворения являются частыми находками у пациентов с ВИЧ-инфекцией на терапии и без неё. Изменения в гемограммах чаще всего сопровождают поздние стадии ВИЧ-инфекции, они включают цитопении, поражающие различные клеточные линии и нарушения коагуляции. Гематологические аномалии у пациентов с ВИЧ-инфекцией возникают в результате иммуноопосредованного и прямого цитопатического действия вируса иммунодефицита человека, а также вторичных инфекций и лекарственной токсичности. У пациентов с ВИЧ-инфекцией встречаются анемия, тромбоцитопения, лейкопения, а также их сочетания. Во всем мире проводятся исследования для изучения их распространенности, но результаты многих исследований достаточно противоречивы. Кроме того, в Российской Федерации ранее не проводился анализ результатов исследований костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией.

Существует необходимость дальнейшего изучения изменений в гемограммах и миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В доступной литературе данные по этому вопросу представлены не в полном объеме. Таким образом, диссертационная работа Калашниковой Д.В., несомненно, является актуальной.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературных источников, материалов и методов исследования, результатов проведенных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 205 источниками, 157 - зарубежных изданий, 48 - отечественных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 3 рисунками и 53 таблицами. В исследовании проанализированы данные 140 пациентов с различными гематологическими нарушениями.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Степень обоснованности подтверждается достаточным объемом проведенного исследования и применением адекватных полученным данным методам оценки результатов. Представленное исследование посвящено важной проблеме развития у больных ВИЧ-инфекцией гематологических нарушений. В ходе проведенного исследования выявлены характерные для пациентов с ВИЧ-инфекцией изменения в костном мозге, доказана связь цитопений и активности ВИЧ-инфекции.

Объем проведенных исследований, статистическая обработка полученных результатов, использованные при проведении исследования позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы обоснованными.

Достоверность и научная новизна исследования.

Диссертационная работа выполнена по результатам анализа данных достаточного количества пациентов. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Анализируемые группы больных сравнимы и репрезентативны для оценки полученных результатов.

При обследовании пациентов использовались методы исследования, соответствующие соответствующим стандартам, дополнительные методы исследования.

Положения, вынесенные на защиту, представленные выводы и сформулированные практические рекомендации подтверждены данными, полученными при проведении работы. Обоснованность положений, вынесенных на защиту, полученных выводов и рекомендаций в соответствии с принципами доказательной медицины основаны на обобщении данных, использованию в исследовании современных методик и правильной статистической обработке данных.

Научная новизна получена в результате решения поставленных задач.

- изучена структура цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и их связь с уровнем CD4+-лимфоцитов и уровнем вирусной нагрузки;
- показана связь цитопений с оппортунистическими заболеваниями. Установлено, что наличие признаков диспоза в костном мозге не зависит от наличия у пациентов оппортунистических заболеваний.;
- изучены цитологические изменения в костном мозге у больных ВИЧ-инфекцией, выявлена связь изменений в мегакариоцитарном ростке и отсутствие антиретровирусной терапии

- установлены основные значимые факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (двухростковые цитопении и панцитопении) среди показателей миелограмм являются: гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоза в костном мозге.

Значимость для науки и практики полученных результатов.

Результаты диссертационной работы позволяют пересмотреть подходы к оценке цитопений у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции. Выявление факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией может улучшить точность прогноза течения ВИЧ – инфекции. Выполненная диссертация дает направление для проведения дополнительных научных исследований по прогнозу течения ВИЧ-инфекции у пациентов с цитопениями.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты и выводы диссертации могут применяться при ведении пациентов с ВИЧ-инфекцией в лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих медицинскую помощь по профилю ВИЧ-инфекция, а также могут быть внедрены в программы обучения студентов, ординаторов, аспирантов.

Содержание диссертации.

Диссертация представлена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературных источников, главы с описанием материалов и методов исследования, глав с описанием результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений и условных обозначений и списка иллюстративного материала. В исследовании изучены данные 140 пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями.

В главе «Обзор литературы» отражены эпидемиология ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации, особенности течения оппортунистических инфекций, современные принципы антиретровирусной терапии, подробно изложены гематологические нарушения при ВИЧ-инфекции. Проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы.

Во второй главе представлен дизайн исследования, методология и характеристика обследуемых групп. Работа состояла из нескольких этапов и включала в себя ретроспективный анализ карт пациентов, открытое исследование с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Исследование проводилось в 3 этапа. На первом

этапе ретроспективно изучена структура цитопений у 110 пациентов с ВИЧ-инфекцией. На втором этапе исследования, после подписания формы информированного согласия, пациентам с ВИЧ-инфекцией и двухлинейными цитопениями или панцитопениями выполнялись стерильные пункции. На третьем этапе исследования для определения факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (анемия и тромбоцитопения, анемия и лейкопения, панцитопения), группа из 30 человек, которым выполнялись пункции костного мозга, была разделена на две. Первую группу составили 18 пациентов с неблагоприятным исходом (летальный исход), вторую (группу сравнения) – 12 пациентов с благоприятным исходом (выписаны из стационара). Все полученные данные подвергнуты тщательной и адекватной статистической обработке с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 12.

В третьей главе изучались особенности цитопений у 110 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Проведен анализ по стадиям ВИЧ-инфекции, уровню CD4+-лимфоцитов, вирусной нагрузке и оппортунистическим заболеваниям. Полученные данные продемонстрировали связь гематологических изменений со стадией ВИЧ-инфекции, уровнем иммуносупрессии, вирусной нагрузкой, наличием антиретровирусной терапии и видом гематологических нарушений.

Во четвертой главе рассмотрены изменения в костном мозге у больных ВИЧ-инфекцией. Проведено сравнение показателей миелограмм у пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции, уровнем CD4+-лимфоцитов, вирусной нагрузкой, оппортунистическими заболеваниями.

В пятой главе на основании оценки пола, возраста, клинических и лабораторных данных выделены значимые факторы неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией и цитопениями.

Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации и иллюстрируются таблицами и рисунками.

Представленные выводы соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации отражают полученные результаты. Объем и дизайн исследования адекватны поставленным задачам.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и национальных конференциях и конгрессах. Автореферат в краткой форме отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Тема диссертации соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Автореферат правильно и полно отражает содержание диссертационной работы. Все основные результаты своевременно опубликованы в 13 печатных работах, из которых 5 – в изданиях из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Результаты диссертации прошли апробацию и были доложены на научных конференциях и конгрессах.

Вопросы и замечания:

Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, есть несколько вопросов:

1. На Ваш взгляд, каков генез анемии и тромбоцитопении у пациентов с ВИЧ-инфекцией при орофарингеальном кандидозе, туберкулезе, ЦМВ- и ЭБВ-инфекциях и токсоплазмозе? Каким образом повлияют выявленные нарушения на тактику ведения больного?
2. По данным проведенного Вами исследования что оказывает более существенное влияние на гематологические нарушения – воздействие непосредственно ВИЧ или другие факторы и от чего это зависит?
3. На Ваш взгляд, насколько обратимы гематологические нарушения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и какие основные меры профилактики цитопений?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Всё вышеизложенное позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Калашниковой Д.В. на соискание ученой степени кандидата наук является научно-квалификационной работой, в которой решена задача по оценке цитопений, цитологических изменений в костном мозге и ассоциированных с ними факторов у пациентов с ВИЧ-инфекцией для оптимизации прогнозирования исхода заболевания, имеющей научную значимость для специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Считаю, что диссертационная работа «Характеристика цитопений и цитологические изменения в костном мозге у больных ВИЧ-инфекцией» под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Мордык

практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, а ее автор Калашникова Д.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Даю согласие на сбор и обработку персональных данных.

Официальный оппонент

профессор кафедры социально-значимых инфекций

и фтизиопульмонологии федерального

государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет

имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

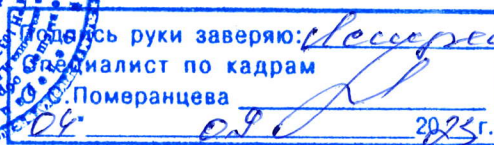
Российской Федерации

доктор медицинских наук (14.01.09 – инфекционные болезни),

доцент

Ястребова Елена Борисовна

Подпись доктора медицинских наук Е.Б. Ястребовой заверяю:



«_4_» __сентября__ 2023 г

Адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;

Телефоны: 8 (812) 338-78-95

Факс: 8 (812) 338-66-02

E-mail: info@1spbgmu.ru