

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Елены Александровны Бородулиной на диссертацию Калашниковой Дарьи Владимировны на тему «Характеристика цитопений и цитологические изменения в костном мозге у больных ВИЧ – инфекцией», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность диссертационной работы.

Проблема ВИЧ-инфекции продолжает оставаться актуальнейшей проблемой здравоохранения, что отражает несомненную актуальность представленного диссертационного исследования. По оценкам Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДУ (ЮНЭЙДС), в 2019 году 38 миллионов человек во всем мире жили с ВИЧ - инфекцией, 1,7 миллиона заразились вновь и 690 000 умерли от ВИЧ-инфекции. Учитывая снижение уровня смертности, но продолжающуюся заболеваемость ВИЧ и рост населения, общее число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией в 2019 году было на 24% больше, чем в 2010 году.

Прогрессирующий иммунодефицит, вызванный снижением CD4+ - лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, является причиной развития оппортунистических инфекций, снижения качества жизни и летального исхода. Гематологические изменения – это одни из первых и наиболее частых осложнений у людей, живущих с ВИЧ – инфекцией. Костный мозг, является мишенью совокупного воздействия вирусной инфекции, препаратов, используемых при лечении, медиаторов воспаления, выделяющихся при инфекции, и воздействия условно-патогенных микроорганизмов. Прямое и косвенное воздействие ВИЧ-инфекции на гемопоэтические клетки-предшественники нарушают гомеостаз костного мозга, влияя на пролиферацию и дифференцировку клеток в процессе кроветворения. Основными последствиями являются изменение клеточности с редукцией всех гематологических линий, диспластические изменения. В анализе крови действие ВИЧ на костный мозг, в основном, проявляется анемией и тромбоцитопенией, клиническими состояниями, влияющими на продолжительность и качество жизни. В последние годы исследования, проведенные в разных местах по всему миру, показали весьма разные

результаты в отношении изменений системы кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией, продолжение исследований по данному направлению являются актуальными и соответствуют стратегии научно-технического развития РФ.

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

Проведенное исследование посвящено значимой для науки и практики проблеме изменений в системе кроветворения у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Положения, выносимые на защиту, соответствуют заявленной специальности. Степень обоснованности определяется адекватной постановкой задач исследования и методами их решения, комплексным подходом к изучению проблемы. По результатам проведенного исследования обоснованно выделены факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией, доказана значимость изменений в костном мозге. Результаты основаны на достаточном количестве наблюдений. В исследование включено 140 пациентов, обследованных в соответствии с современными российскими протоколами обследования пациентов и действующими клиническими рекомендациями. Проведена клиническая оценка по характеристикам ВИЧ-инфекции, лабораторным изменениям в гемограммах, уровням иммуносупрессии и вирусной нагрузки. Используемые современные методы статистической обработки полученных результатов позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы обоснованными.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования.

Дизайн исследования представлен очень продуманно, на каждом этапе исследования решаются конкретно поставленные задачи. Сформированные для исследования группы больных сравнимы и репрезентативны для оценки полученных результатов. При обследовании пациентов применялись соответствующие существующим стандартам методы исследования.

Статистические расчеты выполнялись с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 12.0, позволяющих для данной выборки провести обработку данных и получить статистически достоверные значения. В результате, сформулированные выводы обоснованы с точки зрения доказательной медицины. Практические рекомендации аргументированы фактами, полученными в результате работы.

Дарьей Владимировной впервые получены данные частоты различных вариантов угнетения кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией в целом и в зависимости от стадии болезни, впервые установлена связь отдельных видов нарушений кроветворения и различных оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией. Впервые доказано, что развитие миелодисплазии в

эритроидном и гранулоцитарном ростках, по данным изучения аспирата костного мозга, не зависит от наличия АРВТ у больного ВИЧ-инфекцией, при этом выраженность изменений в мегакариоцитарном ростке напрямую связана с отсутствием АРВТ, а также доказано, что для развития признаков дизгранулоцитопоза характерно наличие вирусной нагрузки, превышающей 100 000 копий/мл, голоядерные клетки появляются при более низком уровне вирусной нагрузки. Определены факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией по оценке миелограмм, к ним относятся гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоза в костном мозге.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных 13 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 К1, К2, К3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и конференциях различного уровня.

Содержание диссертационной работы.

Диссертация имеет стандартную структуру, изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературных источников, материалов и методов, глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 205 источниками, из которых 157 - в зарубежных источниках, 48 – в отечественных изданиях. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами и 3 рисунками. В диссертации рассмотрены данные 140 пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями, старше 18 лет.

В разделе введение автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования и степень её разработанности, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну и практическую значимость работы, излагает основные принципы методологии исследования, выносимые на защиту, публикации по теме диссертационного исследования. Цель сформулирована

четко, задачи соответствуют поставленной цели и отражают содержание диссертации в целом.

В обзоре литературы приводятся сведения, отражающие общие сведения о ВИЧ-инфекции, данные об оппортунистических заболеваниях и современных подходах к терапии ВИЧ-инфекции. Отдельно в литературном обзоре рассмотрены нарушения кроветворения при ВИЧ-инфекции. Автор проанализировала имеющиеся данные, посвященные исследованию костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией, и показала их разрозненность и неоднозначность, что послужило обоснованием для проведения собственного анализа гематологических нарушений у больных ВИЧ-инфекцией.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» указаны критерии включения пациентов в исследование, представлен дизайн работы, методы обследования, клиническая характеристика групп пациентов. Данный раздел дает полное представление об этапах работы и последовательности их выполнения. На каждом этапе решаются конкретные задачи, поставленные в исследовании, по результатам которых последовательно формируются выводы.

Результаты собственных исследований представляют главную ценность работы.

В третьей главе рассмотрены варианты угнетения кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией. Проведен анализ ретроспективных данных 110 пациентов с различными цитопениями. Полученные результаты позволили сформировать представления о структуре цитопений и связи показателей гемограмм с уровнем CD4+-лимфоцитов, уровнем вирусной нагрузки у данной группы пациентов. Кроме того, в данной главе изучены цитопении у пациентов с ВИЧ – инфекцией и различными оппортунистическими заболеваниями.

Четвертая глава представляет большой интерес, она посвящена исследованию костного мозга у 30 пациентов с ВИЧ-инфекциями и двухлинейными цитопениями. Автором приводятся данные об изменении клеточности и диспозу в костном мозге у пациентов данной группы. Проведена оценка изменений в миелограммах при различных оппортунистических заболеваниях, продемонстрировано отсутствие различий в наличии признаков диспоза в костном мозге у пациентов с различными оппортунистическими инфекциями.

Пятая глава посвящена определению факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями. В ходе проведения статистического анализа выделены наиболее значимые факторы, влияющие на неблагоприятный исход у данной группы пациентов: отсутствие АРВТ,

уровень CD4+-клеток менее 200 кл/мкл, вирусная нагрузка более 100 001 копий/мл, гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоза в костном мозге.

Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации и иллюстрируются таблицами и рисунками. Сформулированы практические рекомендации. Удобно представлен полный список сокращений. Список литературы выполнен в соответствии с требованиями ГОСТ, содержит достаточное количество современных источников, опубликованных в высокорейтинговых журналах.

Автореферат в краткой форме отражает содержание диссертации по всем разделам, содержит список опубликованных работ по теме диссертации.

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «3.1.22 Инфекционные болезни», области исследования согласно паспорту специальности:

п.2. «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов».

п.3. «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты исследования могут рекомендоваться для применения в учреждениях, осуществляющих амбулаторную и стационарную помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, центров СПИД, для принятия решения о необходимости консультации гематолога, коррекции терапии, дополнительном обследовании у пациентов с цитопениями и ВИЧ-инфекцией. Полученные автором данные могут также использоваться в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней в программах додипломного и постдипломного образования в медицинских вузах.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Достоинством диссертации является проведенный анализ связи цитологических изменений в костном мозге с уровнем CD4+клеток, вирусной нагрузкой, а также наличием оппортунистических заболеваний.

Получены данные о факторах риска неблагоприятного исхода у пациентов с цитопениями и ВИЧ-инфекцией. Работа выполнена на современном научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Калашниковой Дарьи Владимировны не имеется.

Заключение

Диссертация Калашниковой Дарьи Владимировны на тему: «Характеристика цитопений и цитологические изменения в костном мозге у больных ВИЧ – инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оценке цитопений, цитологических изменений в костном мозге и ассоциированных с ними факторов риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией для оптимизации прогнозирования исхода заболевания, что имеет существенное научное и практическое значение для медицины.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Калашниковой Дарьи Владимировны на тему: «Характеристика цитопений и цитологические изменения в костном мозге у больных ВИЧ – инфекцией», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями № 426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (3.1.26. Фтизиатрия),
профессор

Елена Александровна Бородулина

почтовый адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ
РФ, кафедра фтизиатрии и пульмонологии
телефон: +7 (846) 374-10-01
e-mai: kaf_ftiz@samsmu.ru
«14» сентября 2023 г

