

**Отзыв официального оппонента
на диссертацию Быхалова Леонида Сергеевича
на тему «Клинико-морфологические закономерности при
ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции», представленную в диссертационный
совет Д208.008.01 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.**

Актуальность исследования.

Диссертационная работа Л.С. Быхалова посвящена одной из актуальных проблем клинической морфологии – исследованию сочетанной ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, которая характеризуется высокими показателями смертности и инвалидизации населения в мире, в т.ч. в России. Сложившуюся ситуацию ухудшает эпидемия ВИЧ-инфекции, которая чаще всего, поражает социально дезадаптированных лиц. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции формируется вторичный иммунодефицит, что, на фоне высокой инфицированности микобактериями способствует возникновению активных форм туберкулёза. Значительная часть больных ВИЧ/ТБ ко-инфекцией ведёт асоциальный образ жизни, прерывает лечебные курсы, что неизбежно приводит к прогрессированию как ВИЧ-инфекции со снижением уровня CD4 лимфоцитов, так и туберкулёза с прогрессированием и генерализацией процесса.

Непосредственной причиной смерти при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в большинстве случаев является туберкулёз с превалированием его генерализованных форм, с поражением различных органов

Клинико-морфологические варианты течения туберкулёза при ВИЧ-инфекции разнообразны и имеют множество вариантов, изучение которых представляет очевидный интерес.

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

Диссертация изложена на 312 страницах текста набранного на компьютере 14 кеглем шрифта Times New Roman, и состоит из введения: обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. Работа иллюстрирована 55 рисунками хорошего и удовлетворительного качества (макро-, микрофотографии, электронограммы), 72 таблицами, 47 диаграммами. Библиографический указатель содержит ссылки на 390 работ, в том числе на 252 отечественных и 138 зарубежных источников.

Литературный обзор по теме диссертации включает достаточное количество отечественных и зарубежных публикаций, отражающих патоморфологические, клинические, диагностические, социальные аспекты сочетанной ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз. Приведены как важнейшие работы прежних лет, так и «свежие» публикации. При этом важнейшими проблемами остаются диагностика и клинико-морфологические закономерности ВИЧ/туберкулёза при прогрессировании иммунодефицита у лиц с разными медико-социальными характеристиками (хроническая наркотическая зависимость, хроническая алкогольная зависимость, прием антиретровирусных препаратов).

В главе «Материалы и методы исследования», обосновано формирование групп исследования аутопсийных наблюдений ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз с учетом медико-социальных характеристик. Группу сравнения составили случаи с моно-инфекцией туберкулёз. Объём исследуемого материала достаточен, методики последовательно изложены, при непосредственном участии автора проведена гистологическая окраска

аутопсийных препаратов гематоксилином и эозином, по Цилю-Нильсену, проведено иммуногистохимическое исследование и морфометрия иммунореактивного материала с использованием компьютерного программного комплекса, электронная микроскопия. Автором применены современные статистические методы при обработке данных с проверкой гипотезы достоверности.

Третья глава посвящена описанию результатов собственных исследований, в которой автором чрезмерно подробно описаны клинко-функциональные данные больных и ограничения категорий жизнедеятельности при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, дана количественная характеристика заболевших, инвалидов, умерших, показал уровень реабилитации. Автор на основании медико-социальных характеристик смертей при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции обосновал формирование групп исследования. К сожалению, прямые сопоставления между результатами медико-социальной экспертизы и данными патологоанатомических вскрытий у конкретных больных оказались невозможными. В диссертационном исследовании Л.С. Быхалова проведен анализ рубрификации патологоанатомических диагнозов с учётом танатогенеза, детально охарактеризованы известные морфологические изменения в органах при генерализованных формах туберкулёза, которые прогрессивно увеличивались при ВИЧ-инфекции в последние годы. Было желательно несколько больше внимания уделить и другим СПИД-ассоциированным инфекциям, в частности хроническим вирусным гепатитам, маркёры которых встречаются у большинства умерших.

В четвертой главе автор даёт качественное и количественное описание изменений в лёгких и в лимфатических узлах, даёт характеристику воспалительным реакциям и межклеточным взаимодействиям, как в очагах специфического воспаления, так и вне зон, с учетом соотношения экспрессии про- и антиапоптозных маркеров выявленных при

иммуногистохимических исследованиях. Описаны ультраструктурные изменения в лёгких в очагах туберкулёзного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ у лиц с хронической наркотической зависимостью. Автором проведён корреляционный анализ компонентов продуктивного воспаления с учётом иммунодефицита и факторов, влияющих на иммунитет при ВИЧ/ТБ ко-инфекции. При обсуждении полученных результатов, автор сопоставил собственные результаты работы с данными других исследований на фоне чего в заключении и выводах представил точку зрения о клинико-морфологических закономерностях при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции.

Степень научной новизны и достоверность результатов.

В диссертации Л.С. Быхалова впервые охарактеризованы патоморфологические изменения в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции, что сопровождалось генерализацией туберкулезного процесса с преобладанием тканевых реакций альтеративно-некротического типа более выраженное у лиц с хронической наркотической зависимостью и при снижении CD4 Т-лимфоцитов менее 100 клеток в мкл. в периферической крови. А также выявлено увеличение экспрессии про апоптозного белка Каспаза -3 и уровня экспрессии миелопероксидазы на фоне снижения количества CD10+ и CD3+лимфоцитов при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции, сопровождающееся возрастанием числа CD7+лимфоцитов в очагах продуктивного воспаления в лёгких. В лимфатических узлах отмечено возрастание экспрессии биомаркеров VOV.1 и PAX-5 в клетках лимфоидного ряда, что отражает нарушение характера межклеточных взаимодействий в повреждённых тканях различных органов. Автор уточняет ультраструктурные изменения в лёгких, указывает на преобладание незрелых макрофагов, с появлением промежуточных форм, со слабо развитым лизосомальным аппаратом без выраженных признаков фагоцитоза, а также клеток с незавершенным фагоцитозом.

Диссертация выполнена на значительном аутопсийном материале:

автором изучено 556 случаев смерти при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз; проведено трудоёмкое комплексное патоморфологическое исследование лёгких и лимфатических узлов с математическим регрессионным анализом с использованием методологии индуктивной проверки гипотезы с выбором критериев. Достоверность результатов, полученных диссертантом не вызывает сомнения.

Теоретическая ценность работы.

В диссертационном исследовании Л.С. Быхалова показаны основные причины патоморфоза туберкулёза в различных подгруппах исследования, описана частота различных клинико-морфологических форм туберкулёза при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимически установлены морфометрические показатели, характеризующие закономерную смену тканевых реакций гранулематозного, экссудативно-продуктивного и альтеративно-некротического типов при туберкулезе по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции. Показано преобладание тканевых реакций альтеративно-некротического типа с определенной вариабельностью у лиц с алкогольной, наркотической зависимостью и на фоне приёма антиретровирусной терапии с возможным развитием воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Ряд полученных данных, прежде всего по особенностям ангиогенеза и нарушению созревания ряда клеточных популяций, действительно и новы и интересны.

Практическая ценность работы.

Диссертация Л.С. Быхалова имеет несомненную практическую ценность. Выявленные автором в настоящем исследовании патоморфологические изменения показывают различные варианты патоморфоза туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции, девиантных состояний, лечебных мероприятий, что может быть использовано для оптимизации клинико-диагностического процесса.

Вопросы и замечания.

Существенных замечаний влияющих на общую положительную оценку выполненной работы нет. Медико-социальный аспект в диссертации по патологической анатомии избыточен. В работе лишь вскользь упоминаются некоторые важнейшие вопросы патогенеза, которым должного внимания не уделяется: генотипы микобактерий, наличие других дополнительных (прежде всего вирусных) инфекций, локализация и полуколичественная оценка микобактерий в тканях. В рассуждениях с оценкой полученных результатов неоднократно обсуждается возможное наличие IRIS синдрома, но нигде нет данных о его реальном диагностировании в клинике. Работа написана грамотным профессиональным языком, но в ней всё же содержатся отдельные неудачные выражения и опечатки.

У оппонента имеется ряд вопросов:

1) Непонятно как отличаются по трактовке морфометрические параметры «площадь» и «периметр»?

1) Было бы интересно узнать точку зрения автора (на основании анализа собственных столь обширных материалов) на окончательно неразрешенный вопрос – механизм казеозного некроза.

Заключение.

Таким образом, диссертация Быхалова Леонида Сергеевича «Клинико-морфологические закономерности при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы – характеристики патолого-анатомических особенностей ко-инфекции ВИЧ/туберкулез с учетом влияния медико-социальных факторов, преобладающих типов тканевых реакций, имеющей существенное значение для патологической анатомии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённых постановлением Правительства РФ от

24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21. 04. 2016 г. №335), предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель, Быхалов Леонид Сергеевич, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 — патологическая анатомия.

Заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии Центра доклинических трансляционных исследований Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,

профессор

Цинзерлинг Всеволод Александрович

«18» сентября 2017 года

Почтовый адрес – 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России
Телефон: +7 (812) 702-37-30, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru,
сайт: <http://www.almazovcentre.ru>.

Легко В.А. Цинзерлинг заверю
Член секретариата
интересов

Цинзерлинг Всеволод Александрович



Сведения
 Об официальном оппоненте
 по диссертации Леонида Сергеевича Быхалова «Клинико-морфологические закономерности при ВИЧ/туберкулез ко-
 инфекции»
 по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

№ п/п	Фамилия Имя Отчество	Год Рождения Граждан- ство	Место основной ра- боты, адрес места ра- боты, телефон, email	Ученая сте- пень, шифр, специа- льность	Ученое зва- ние	Шифр спе- циальности в совете и отрасль науки	Основные работы по профиллю диссертации
1.	Цинзер- линг Все- волод Александр- ович	1954 г.р. граждан- ство Россия	Заведующий научно- исследовательским отделом патоморфо- логии Центра докли- нических трансляци- онных исследований Института экспери- ментальной медици- ны Федерального го- сударственного бюд- жетного учреждения «Северо-Западный федеральный меди- цинский исследова- тельский центр име- ни В.А. Алмазова» Министерства здра-	Доктор ме- дицинских наук, специ- альность: 14.03.02 – патологиче- ская анато- мия	Профессор	Специаль- ность 14.03.02 - патологиче- ская анато- мия, меди- цинские науки	1. Трудности дифферен- циальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Павло- ва М.В., Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Якуно- ва О.А., Козак А.Р., Цин- зерлинг В.А. Туберкулез и болезни легких. 2016. № 3. С. 57-61. 2. Морфологическая ди- агностика туберкулеза в современных условиях. Цинзерлинг В.А., Сви- стунов В.В., Карев В.Е., Семенова Н.Ю. Архив патологии. 2015. Т. 77. №

			<p>воохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, телефон: +7 (812) 702-37-30, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru, сайт: http://www.almazovcentre.ru.</p>			<p>3. С. 3-9.</p> <p>3. Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях. Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е., Новицкая Т.А., Мазитова Ф.М., Белокуров М.А., Васильев И.В., Павлова М.В., Козак А.Р. Журнал инфектологии. 2015. Т. 7. № 4. С. 5-9.</p> <p>4. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В. Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91. № 6. С. 56-60.</p> <p>5. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: морфологические аспекты. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Бубоч-</p>
--	--	--	---	--	--	---

							кин А.Б. Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91. № 9. С. 74-75. 6. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинико-морфологических сопоставлений. Цинзерлинг В.А. Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13. № 4. С. 87-91.
--	--	--	--	--	--	--	--

Ученый секретарь ФГБУ СЗФИЦ им. В.А. Алмазова

18.04.2014.



А.О Недошивин