

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Черняева Андрея Львовича на диссертационную работу Быхалова Леонида Сергеевича, на тему «Клинико-морфологические закономерности при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

### 1. Актуальность темы выполненной работы.

Проблема сочетанной ко-инфекции ВИЧ и туберкулеза, рост смертности от которой регистрируется повсеместно, а морфологическая верификация туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции представляет определенные трудности, несомненно, является важным вопросом патологической анатомии.

По различным данным туберкулёзом заболевают до 75% ВИЧ-инфицированных, и в 90% ТБ является основной причиной смерти. В 2012 году по данным ВОЗ в мире умерло 320 тыс. человек от ко-инфекции ВИЧ/ТБ, а в 2013 - около 360 тыс. больных. Большинство авторов при ко-инфекции ВИЧ/ТБ отмечают преобладание милиарных форм и стертую клинико-морфологическую картину с изменением специфической продуктивной реакции в ответ на МБТ, увеличение альтеративных и экссудативных процессов в лёгких, что затрудняет своевременную дифференциальную диагностику и выбор тактики лечения.

Актуальным остаётся изучение патоморфоза туберкулёза при ВИЧ-инфекции у лиц с наркотической, алкогольной зависимостью, а также при проведении антиретровирусной терапии. Не решенной клинико-морфологической задачей в проблеме ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз является, прогрессирование ТБ процесса на фоне успешного начала АРВТ – синдром воспалительного восстановления иммунитета.

## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.**

Обобщение и творческое осмысление известных положений, касающихся патоморфоза туберкулёза при ВИЧ-инфекции сегодня невозможно без проведения высокотехнологичных морфометрических и иммуногистохимических, электронно-микроскопических исследований с учетом медико-социальных параметров. С данных позиций представлялось важным рассмотреть роль иммунодефицита, прижизненных девиаций (хроническая наркомания и алкоголизм), а также антиретровирусной терапии в процессах патоморфогенеза ВИЧ/ТБ ко-инфекции.

Выполненная на достаточном аутопсийном материале (556 случаев) работа позволяет проследить взаимосвязи патоморфоза туберкулёза в различных подгруппах исследования, распределение клинических форм туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции, морфометрических показателей иммуногистохимических маркеров, чем и достигается поставленная цель исследования, задачи и их решение. Научные положения, выводы, обоснованы, логично вытекают из результатов диссертационной работы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Работа написана грамотным языком, легко читается, достаточно иллюстрирована рисунками, таблицами, диаграммами, что позволяет более точно передать излагаемый материал.

## **3. Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций.**

В работе впервые дана морфологическая характеристика патологических изменений в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ у лиц с хронической наркотической зависимостью, которые сопровождаются генерализацией туберкулезного процесса и преобладанием тканевых реакций альтеративно-некротического типа с учетом соотношения экспрессии про- и антиапоптозных биомаркеров, сохранением

экссудативных явлений и возрастанием доли функционально незрелых клеток моноцитарного ряда, оцениваемых по возрастанию уровня экспрессии миелопероксидазы. Впервые установлено снижение количества CD10<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup> лимфоцитов при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, сопровождающееся возрастанием числа CD7<sup>+</sup> лимфоцитов в очагах продуктивного воспаления в лёгких, что сопровождалось возрастанием экспрессии биомаркеров VOB.1 и PAX-5 в клетках лимфоидного ряда лимфатических узлов, отражающих нарушение характера межклеточных взаимодействий в повреждённых тканях различных органов. Уточнены ультраструктурные изменения в лёгких в очагах специфического воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ у лиц с хронической наркотической зависимостью. Установлено, что наиболее выраженные ультраструктурные изменения обнаруживаются в легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ у лиц, не принимавших антиретровирусные препараты с выраженным снижением CD 4+ лимфоцитов (CD 4+ <100 кл/мкл) и характеризуются преобладанием незрелых макрофагов, появлением промежуточных форм, со слабо развитым лизосомальным аппаратом без выраженных признаков фагоцитоза, а также клеток с незавершенным фагоцитозом и с сохранными митохондриями.

На основе проведенной систематизации и оценки материалов исследования сформулированы выводы, результаты используются в клинко-диагностическом процессе в патологоанатомической практике, а также в образовательном процессе в лекционном курсе дисциплины патологическая анатомия, клиническая патологическая анатомия при изучении патоморфологии и патогенеза социально-зависимых заболеваний в качестве доказательной базы.

#### **4. Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.**

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, которые полностью отражают содержание и результаты представленной работы.

Публикации включают 20 статей в журналах перечня рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты на соискание ученой степени доктора наук.

#### **5. Оценка содержания диссертации её завершенность в целом.**

Диссертация выполнена в классическом стиле состоит из введения, 4 глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Научная работа изложена на 312 страницах текста, содержит 55 рисунков, 72 таблицы, 47 диаграмм. Библиографический указатель содержит ссылки на 390 авторов, из них – 252 отечественных и 138 иностранных.

Во введении сформулирована актуальность темы, степень разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов диссертации.

Первая глава посвящена литературному обзору, который отражает понимание автором сути проблемы ко-инфекции ВИЧ/ТБ, клинико-морфологических и социальных аспектов.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования, в которой подробно описаны критерии включения в группы исследования, результаты светового исследования с использованием иммуногистохимических маркеров, а также ультраструктурные изменения. Отражено описание метода программной морфометрии с захватом масок иммунореактивного материала. Проведён обзор методов статистической обработки данных.

В третьей главе описываются результаты собственных исследований с подробным описанием динамики заболевших и умерших с учетом

функциональных данных, клинко-морфологических форм туберкулёза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции. Проведен анализ рубрификации патологоанатомических диагнозов с учётом танатогенеза при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, подробно дана морфологическая характеристика умерших от генерализованных форм туберкулёза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз.

В четвертой главе автор проводит исследования аутопсийного материала с помощью качественных и количественных высокотехнологичных методов с учетом уровня иммунодефицита, прижизненных аддикций (хронический алкоголизм, инъекционная героиновая зависимость), а также с учетом приема антиретровирусных препаратов. Автором выявлены особенности экспрессии иммуногистохимического маркера CD34 в легких и ВОВ.1, PAX-5 в парабронхиальных лимфатических узлах при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз. Дана морфологическая характеристика воспаления при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз в легких с учетом экспрессии миелопероксидазы. Охарактеризована экспрессия регуляторных белков апоптоза Bcl-2 и Bax, а также проапоптозной финализирующей каспазы-3 в легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз. Охарактеризованы межклеточные взаимоотношения при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз с учетом экспрессии биомаркеров CD3, CD 7, CD 10 в легких. Проведён программный морфометрического анализ экспрессии биологических маркеров в группах исследования. Уточнены ультраструктурные изменения в легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз. Проведён корреляционный анализ компонентов продуктивного воспаления с учётом иммунодефицита и факторов, влияющих на иммунитет при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз.

В обсуждении полученных результатов и заключении приводится обобщение данных, полученных в ходе исследования, их интерпретация с учетом литературных фактов с формированием схем патоморфоза туберкулёза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз с учетом медико-социальных

факторов.

К диссертации имеется ряд не принципиальных замечаний:

1. Считаю, что введение досаточно длинное и могло бы быть короче, составив не боле 1,5 страниц.
2. В научной новизне инвалидность не следовало упоминать, т.к она малозначима для патологической анатомии и патоморфоза туберкулеза.
3. Считаю, что патологические изменения в очагах продуктивного воспаления известны давно и особой новизны здесь нет.
4. Положения выносимые на защиту слишком множественные и многословные, а хотелось бы их видеть более обобщенными. Считаю, что их должно быть не более трех. Это ведь докторская диссертация.
5. Считаю, что объем диссертации (311 страниц) слишком большой, даже для докторской диссертации.
6. В обзоре приводятся данные по статистике в Волгоградской области, а потом они повторяются в собственных исследованиях почти в том же объеме. Считаю, что в обзоре литературы их не следовало приводить.
7. Считаю, что 14 выводом много даже для докторской диссертации. Они очень обстоятельны и многословны, а для докторской они должны быть более обобщенными и не должны быть больше чем научная новизна, в которой выводы работы носят обобщенный характер. Наверное научную новизну в выводах следовало просто перефразировать.

#### **Заключение.**

Таким образом, диссертация Быхалова Леонида Сергеевича «Клинико-морфологические закономерности при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции»

является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной проблемы – характеристики структурно-функциональных закономерностей продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез с учетом влияния медико-социальных факторов, изменения межклеточных взаимодействий, путей реализации апоптоза, 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 отделом патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Черняев  
Андрей Львович

«10» апреля 2017 года

Почтовый адрес – 105077, Москва, 11 Парковая ул., 32, корп. 4

Телефон рабочий – 8 (499)780-08-11

Электронная почта – cheral12@gmail.com.



Подпись руки профессора А.Л.Черняева заверяю



Сведения  
 Об официальном оппоненте  
 по диссертации Леонида Сергеевича Быхалова «Клинико-морфологические закономерности при ВИЧ/туберкулёз 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, специаль- ность	Ученое зва- ние	Шифр спе- циальности в совете и отрасль науки	Основные работы по профилю диссертации
1.	Черняев Андрей Львович	1950 г.р. граждан- ство Россия	Заведующий отделом патологии Федераль- ного государственного бюджетного учре- ждения «Научно- исследовательский институт пульмоно- логии» Федерального медико- биологического агентства России, 105077, Москва, 11- Парковая, д. 32, Те- лефон +7 499 780-08- -11, e-mail: cheral12@gmail.com, сайт:	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. Confocal laser endomicroscopy for diag- nosis and monitoring of pulmonary alveolar proteinosis. Danilevskaya O., Averyanov A., Lesnyak V., Chernyaev A., Sorokina A. Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology. 2015. T. 22. № 1. С. 33-40. 2. Сочетание кистозных изменений легких с гра- нулематозом у женщины 49 лет. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Орлов



			nii.pulmonology.ru.				<p>А.А., Пономаренко И.А. Практическая пульмонология. 2015. № 3. С. 74-76.</p> <p>3. Синдром острого повреждения легких: определение, патогенез, экспериментальные модели. Черняев А.Л., Войтковская К.С. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. № 3 (15). С. 4-10.</p> <p>4. Патоморфологические особенности лангерганс-клеточного гистиоцитоза легких. Черняев А.Л., Войтковская К.С., Тарабрин Е.А., Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Самсонова М.В. Архив патологии. 2014. Т. 76. № 6. С. 56-60.</p> <p>5. Патологическая анатомия пневмонии. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Практическая пульмо-</p>
--	--	--	---------------------	--	--	--	---

							логия. 2012. № 4. С. 46-49. 6. Пневмоцистная пневмония. Самсонова М.В., Кудрявцев Ю.В., Черняев А.Л. Архив патологии. 2012. Т. 74. № 3. С. 30-32.
--	--	--	--	--	--	--	--

Официальный оппонент доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Черняев



Подпись профессора Черняева А.Л. заверяю

