

“УТВЕРЖДАЮ”

и.о. Ректора ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский

государственный педиатрический

медицинский университет»

Минздрава России

доктор медицинских наук



Д.О. Иванов

“11” апрель 2017г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Быхалова Леонида Сергеевича на тему: «Клинико-морфологические закономерности при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции», представленной к защите 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 ТЕМЫ РЕЦЕНЗИРУЕМОЙ РАБОТЫ

Диссертация Л.С. Быхалова является научным исследованием, посвященной актуальной теме - изучению ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, являющейся одной из ведущих причин высокой летальности и

инвалидности. По различным данным туберкулёзом заболевают до 75% ВИЧ-инфицированных. В 2013 году выявлено 1,1 миллиона новых случаев заболевания туберкулёзом среди ВИЧ-позитивных пациентов. По литературным данным до 90% больных ВИЧ-инфекцией умирают от туберкулеза, несмотря на проводимую антиретровирусную терапию. Частота летальных случаев данной формы сочетанной патологии достигала 360 тыс. случаев в 2013 году. Высокий удельный вес в структуре заболеваемости и смертности от туберкулёза ВИЧ-инфицированных лиц предъявляет особые требования для объединения изучения, диагностики, реабилитации, профилактики сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз.

В мировой литературе достаточно широко освещены иммунологические особенности сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз, а патоморфологическим аспектам специфического процесса непосредственно в фокусах воспаления в различных органах посвящено не так много работ, хотя знание морфофункциональных основ, межклеточных взаимодействий, позволило бы найти мишени для высокоэффективной терапии туберкулёза при ВИЧ-инфекции.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫВОДОВ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна исследования не вызывает сомнения:

- в диссертационном исследовании впервые установлены закономерности в смене типа тканевых реакций при туберкулезе по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и доминирование тканевых реакций альтеративно-некротического типа с генерализацией туберкулезного процесса, с учетом прижизненных девиант (хронический алкоголизм, хроническая инъекционная наркотическая зависимость), в результате применения высокоактивной антиретровирусной терапии.

- на основании проведенного многоуровневого иммуногистохимического исследования с программной компьютерной морфометрией и определением иммунофенотипа клеток выявлено увеличение уровня экспрессии иммунореактивного материала при использовании антител к миелопероксидазе в макрофагах и гранулоцитах, что свидетельствует о незрелости макрофагального компонента специфического ответа.

- установлены межклеточные взаимосвязи в виде снижения количества CD3+лимфоцитов, CD10+лимфоцитов с возрастанием числа CD7+лимфоцитов в паренхиме легких и в фокусах продуктивного воспаления, что характеризует угнетение как клеточного, так и гуморального звена иммунитета непосредственно в очагах воспалительного ответа при туберкулезе при ВИЧ-инфекции.

- впервые выявлена активация про- апоптозных механизмов (каспаза-3, BAX) и анти- апоптозного регуляторного белка, способствующих расширению площадей казеозного некроза в инфильтративных очагах.

- установлено параллельное увеличение экспрессии биомаркеров BOV.1 и PAX-5 в лимфатических узлах свидетельствующее о нарушении характера межклеточных взаимодействий и пролиферации в лимфоидной ткани при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

- впервые выделены и обозначены автором промежуточные формы фагоцитов «малые эпителиоидные клетки при ВИЧ/ТБ ко-инфекции», которые при ультраструктурном исследовании имели признаки незрелости и слабой секреторной активности.

АНАЛИЗ МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обоснованность научных положений и выводов сформулированных в диссертационном исследовании Л.С. Быхалова не вызывает сомнения. Дизайн исследования объём материала соответствуют докторской диссертации.

Проведен эпидемиологический (количество заболевших, инвалидов, умерших), клинико-функциональный, патологоанатомический анализ сочетанной ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, выбраны медико-социальные детерминанты умерших, которые позволили выделить подгруппы для морфологического блока исследования.

Морфологический блок работы выполнен на 556 аутопсийных случаях ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз и 30 случаях моно-инфекции туберкулёз. Материал был разделён для сравнения на 2 группы. Группа 1 моно-инфекция туберкулёз, группа 2 ко-инфекция ВИЧ/туберкулёз. Исследуемый материал группы 2 был разделён на подгруппы с учётом прижизненных медико-социальных характеристик умерших. Подгруппы сравнения в группе 2 составили случаи ко-инфекции ВИЧ/ТБ: 1 подгруппа—(n=50) – стадия 4А-4Б ВИЧ-инфекции, количество CD4+ лимфоцитов более 200 клеток/мкл без АРВТ; 2-я подгруппа – (n=54) – стадия 4Б-4В ВИЧ-инфекции, количество CD4+ лимфоцитов в диапазоне от 100 до 200 клеток/мкл без АРВТ; 3-я подгруппа – (n=125) – стадия 4В-5, количество CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл без АРВТ; 4-я подгруппа – (n=31) с критерием включения диагноз психиатра-нарколога, указанный в медицинской документации умершего больного с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (хроническая алкогольная зависимость, хронический алкоголизм); 5-я подгруппа – (n=47) с критерием включения диагноз психиатра-нарколога, указанный в медицинской документации умершего больного с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией: психические и поведенческие расстройства, вызванные

употреблением опиоидов (инъекционная героиновая наркотическая зависимость, героиновая инъекционная наркомания); 6-я подгруппа – (n=50) ко-инфекция ВИЧ/ТБ в анамнезе без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость в сочетании с АРВТ.

В диссертационном исследовании использован комплекс современных и высокоинформативных методов морфологического исследования, включающих световую микроскопию, с методами окраски гематоксилином и эозином, по Цилю-Нильсену, иммуногистохимические с использованием антител к миелопероксидазе, каспазе-3, CD3, CD7, CD10, BOB.1, PAX-5, CD34, Vc1-2 и Vax. Иммунореактивный материал анализировался с помощью программной морфометрии. Полученные данные анализировались методами вариационной статистики с помощью прикладной программы Statistica 8.0, разработанной для медико-биологических исследований с использованием статистических критериев (U-критерий Манна — Уитни, H- Критерий Краскела-Уоллиса) за величину уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа автор использовал коэффициент ранговой корреляции Спирмена для ненормальных распределений. Выше изложенное, говорит об обоснованности выводов, которые вытекают из результатов исследования и материалов диссертации.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Диссертационная работа Л.С. Быхалова выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, имеет номер государственной регистрации 01201167648, а также в рамках плана научно-исследовательских работ ГБУ ВМНЦ, имеет номер государственной регистрации 01201376568. Выполненная диссертационная работа является продолжением исследований кафедры

патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета в области изучения патоморфогенеза инфекционных заболеваний.

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Объём и структура работы замечаний не вызывают. Общий объём работы составил 312 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 55 рисунками, содержит 72 таблицы, 47 диаграмм. Библиографический указатель содержит 390 источников: 248 отечественных и 131 зарубежный.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРОИЗВОДСТВА ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значимость результатов диссертационного исследования Л.С. Быхалова оценивается достаточно высоко и имеет многоплановость как научных, так и практических направлений:

- разработан алгоритм посмертной патолого-анатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.
- предложена схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц с инъекционной наркотической зависимостью.
- предложена схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц с хронической алкогольной зависимостью.
- предложена схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц на фоне АРВТ.

Использование в патолого-анатомической практике алгоритма посмертной патолого-анатомической диагностики ко-инфекции

ВИЧ/туберкулез позволит стандартизировать подходы к исследованию аутопсийного материала при сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез в патолого-анатомических отделениях в Российской Федерации, позволит снизить количество диагностических ошибок, улучшить качество патолого-анатомической диагностики, оптимизировать сроки оформления патолого-анатомической документации.

Выявленные морфологические критерии, в т.ч. определение распространенности некротических и воспалительных процессов, уровня экспрессии ряда иммуногистохимических маркеров (миелопероксидаза, каспаза-3, Вах, Vcl-2, CD3, CD7, CD10) могут быть использованы в практической работе врача-патологоанатома для характеристики патоморфоза ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Материалы диссертации включены в цикл лекций и практических занятий по патологической анатомии для студентов всех факультетов и для врачей-патологоанатомов, обучающихся на факультете усовершенствования врачей на кафедре патологической анатомии, а также в диагностическую работу патологоанатомического отделения Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; в учебную работу на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; на кафедре морфологии Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»»; в научно-исследовательскую работу лаборатории морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр». Результаты исследования внедрены в работу патологоанатомического отделения ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва;

патологоанатомического отделения РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница»; патологоанатомического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя; патологоанатомических отделений ГБУЗ «ВОПАБ», г. Волгоград; патологоанатомического отделения НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД»».

Работа написана литературным языком, легко читается, имеющиеся немногочисленные стилистические погрешности и опечатки исправимы, не носят принципиального характера и не влияют на обоснованность выводов, новизну и научно-практическую значимость. Достаточное количество фотографий, таблиц, диаграмм, представленных автором убедительно иллюстрирует и отражает результаты проведённого исследования. В целом работа заслуживает положительной оценки.

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, из которых 20 в журналах перечня 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. В работах полностью отражены основная суть исследования и его научно-практическое значение.

Принципиальных замечаний по диссертации Л.С. Быхалова нет. Можно отметить, что в III главе приводится излишне подробная информация о функциональных нарушениях при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

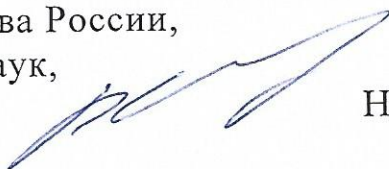
Таким образом, диссертация Л.С. Быхалова представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – комплексного многоуровневого анализа патоморфоза ко-инфекции ВИЧ/ТБ в различных медико-социальных группах с учетом преобладающего типа тканевых реакций и оценкой иммунофенотипа,

что представляет теоретическую и практическую ценность для патологической анатомии.

По своей актуальности, научной новизне, уровню выполнения, научно-практической значимости диссертация полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. № 335), а соискатель, Быхалов Леонид Сергеевич, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 — патологическая анатомия.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от «04» апреля 2017 г.).

Заведующий кафедрой патологической анатомии
с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Насыров Руслан Абдуллаевич

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

E-mail: spb@gpma.ru <http://www.gpma.ru> Тел: +7(812)542-96-45.



Подпись Александров Р. А.
Достоверно
ректора С. А. Божова
«11» апреля 2017.

В диссертационный совет Д 208.008.01
при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В аттестационное дело Быхалова Леонида Сергеевича
СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное наименование ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Фамилия, имя, отчество, ученое звание руководителя ведущей организации	Иванов Дмитрий Олегович, д.м.н., профессор ректор университета
Фамилия, имя, отчество, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Орел Василий Иванович, д.м.н. профессор проректор по учебной работе
Фамилия, имя, отчество, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Насыров Руслан Абдуллаевич, д.м.н. профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины

Адрес ведущей организации

индекс	194100
объект	Российская Федерация
город	Санкт-Петербург
улица	Литовская
дом	2
телефон	+7 (812) 295-06-46
e-mail	spb@gpma.ru
Web-сайт	http://www.gpma.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является её
сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации,
подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее
сотрудниками.

Работы сотрудников ведущей организации по теме диссертации:

1. Особенности морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. Соколова О.В., Насыров Р.А. Педиатр. 2017. Т. 8. № 1. С. 55-60.
2. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А., Баранова О.П., Ариэль Б.М. Архив патологии. 2014. Т. 76. № 1. С. 27-31.
3. Особенности эхографической картины артериальной связки и парааортальных кальцинатов у детей с подозрением на туберкулез внутригрудных лимфатических узлов Синицына А.В., Синельникова Е. В., Кривохиж В.Н., Красногорская О.Л., Насыров Р.А., Гаврилов П.В., Жаров Е.В. Педиатр. 2014. №1. С. 70-75.
4. Morphological manifestations of the atypical mycobacteriosis caused by nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patients. Mayskaya M.U., Otten T.F., Ariel B.M., Fedotova E.P., Nasyrov R.A., Hunter R.L. Annals of Clinical and Laboratory Science. 2014. Т. 44. №2. P. 131-133.
5. Высокотехнологичный метод выявления микобактерий в диагностике туберкулеза. Насыров Р.А., Двораковская И.В., Красногорская О.Л., Ариэль Б.М., Наркевич Т.А. В книге: Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов 2013. С. 101-103.
6. Способ диагностики туберкулеза. Насыров Р.А., Боронина Т.А., Зварич Е.В., Красногорская О.Л., Наркевич Т.А., Мушкин А.Ю., Комиссаров И.А. патент на изобретение RUS 2525428 07.11.2012.
7. Туберкулез глоточной миндалины у ребенка. Ариэль Б.М., Насыров Р.А., Байбурина Н.А., Плечков Р.Е. Архив патологии. 2012. Т. 74. № 6. С. 34-37.

Проректор по научной работе

Р.А. Насыров



М.П.

Насырова Р.А.
А. Бодкова С.А.
04 2017 г.