

ОТЗЫВ

официального оппонента — доктора медицинских наук, заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2, ведущего научного сотрудника отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России **Балашова Дмитрия Николаевича** на диссертацию Сайдуллаевой Инары Санджаровны «Инфекции, вызванные вирусами герпеса человека 6А и 6В, у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови, 1.5.10. – Вирусология

Актуальность темы диссертации

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) используется для лечения многих онкологических, гематологических и некоторых врожденных заболеваний. Несмотря на свою эффективность, ТГСК может быть причиной целого ряда тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, среди которых важное место занимают вирусные инфекции и ассоциированные с ними проблемы. В первую очередь речь идет о пациентах после аллогенной ТГСК, так как именно данный вариант терапии может быть реализован исключительно при достаточном иммуноаблативном потенциале подготовительной терапии (кондиционирования) и последующей интенсивной иммуносупрессивной терапии. Именно этими опциями достигается возможность профилактики таких осложнений как отторжение трансплантата и реакция трансплантат против хозяина (РТПХ). Увы, но ассоциированный с иммуноаблацией вторичный иммунодефицит лишает пациента как факторов врожденного, так и приобретенного иммунитета. Важно, что даже в случае ранней реконституции иммунной системы из донорских клеток, ее свойства не позволяют рассчитывать на полноценный адаптивный иммунный ответ, что значительно затрудняет формирование защитного барьера для борьбы с вирусными инфекциями.

Вирус герпеса 6 типа (ВГЧ-6) имеет повсеместное распространение. Как и остальные герпетические вирусы, он является внутриклеточным, способен поражать любые органы и ткани, что и определяет интерес специалистов к его роли для пациента после ТГСК. Тем не менее, до сих пор сохраняется полярность мнений о его вкладе в реализацию таких посттрансплантационных проблем, как вирусные висцеральные инфекции, дисфункции трансплантата, РТПХ. ТГСК как технология известна уже много десятков лет, но однозначных

четких рекомендаций по алгоритму лабораторной оценки ВГЧ-6 после ТГСК, а также по интерпретации результатов и принятию клинических решений по-прежнему не существует.

Представленная на рассмотрение диссертационная работа посвящена решению серьезного и чрезвычайно актуального вопроса о роли ВГЧ-6 у пациентов после ТГСК.

Научная новизна

Научная новизна не вызывает сомнений, так как впервые в России изучена связь между выявлением ВГЧ-6А/В на разных сроках после аллогенной ТГСК и развитием посттрансплантационных осложнений, в том числе мукозита, цистита, колита, РТПХ и несостоятельности трансплантата.

Следует отметить, что работа выполнена на репрезентативной когорте пациентов, трансплантированных не в отдаленном историческом периоде, а в условиях реализации ТГСК в соответствие с современным представлением о технологии и при использовании актуальных протоколов и алгоритмов.

Впервые в России изучена целесообразность проведения рутинного скрининга биологических материалов на ВГЧ-6А/В у реципиентов алло-ТГСК на ранних сроках после трансплантации.

Полученные данные направлены на выработку рационального подхода к диагностике ВГЧ-6А/В-инфекции и интерпретации результатов исследований у реципиентов ТГСК.

Все заключения автора, а также выводы, сделанные на основе полученных результатов, и положения, выносимые на защиту, обоснованы и достоверны, что подтверждается представленным исследовательским материалом. Это позволяет относиться к проведенной диссертационной работе как к исследованию, которое вносит существенный вклад в понимание роли ВГЧ-6 в структуру технологии ТГСК.

Ценность для науки и практики

В рамках данной диссертационной работы была проанализирована связь между наличием (выявлением) у пациента ВГЧ-6 на регламентированных дизайном исследования сроках и развитием посттрансплантационных осложнений, связанных с поражением органов и тканей, а также с развитием острой РТПХ и функциональных нарушений трансплантата. Важность рассматриваемых вопросов весьма высока, так как полученные результаты и разработанные рекомендации систематизируют знания о вкладе ВГЧ-6 в структуру осложнений ТГСК и, как следствие, могут стать основой как для разработки алгоритмов

наблюдения пациентов, так и для принятия важных решений в отдельных клинических ситуациях.

В работе получены данные о частоте встречаемости инфекции в зависимости от таких факторов риска как вид донора и режим профилактики РТПХ. Также получены результаты, демонстрирующие встречаемость ВГЧ-6 в различных биологических средах у пациентов после ТГСК, а также демонстрирующие отсутствие корреляции между вирусной реактивацией и такими клиническими событиями как мукозит, цистит, оРТПХ, первичная несостоятельность и первичная гипофункция трансплантата. Следует отметить, что продемонстрированный результат об отсутствии связи между ВГЧ-6 и рядом посттрансплантационных событий имеет важное практическое значение, влияющее на определение адекватной тактики терапии, исключающей полипрагмазию и, как следствие, избыточную медикаментозную токсичность и непредсказуемость фармакологических взаимодействий.

Показана прогностическая значимость выявления ДНК ВГЧ-6 в биоптатах слизистой желудка по сравнению с исследованием в физиологическом отделяемом прямой кишки через 6 недель после ТГСК.

Проблема вклада ВГЧ-6 в структуру оРТПХ часто является предметом серьезной дискуссии среди специалистов. В связи с этим, получение данных о связи между обнаружением ВГЧ-6 на +42 день после ТГСК и риском развития оРТПХ после этого срока имеет важное значение для определения прогноза, для выбора тактики наблюдения пациентов и, в перспективе, для обсуждения тактики специфической направленной терапии.

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

Цель и задачи диссертационной работы Сайдуллаевой Инары Санджаровны, а также выводы и практические рекомендации, имеют важное научное значение. Репрезентативная выборка пациентов, использование автором современных методов исследования и подходов к статистической обработке данных подтверждают достоверность полученных результатов.

Таким образом, задачи, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Сайдуллаевой Инары Санджаровны являются обоснованными и достоверными.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ: из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Материалы диссертации были неоднократно доложены на всероссийских и международных конференциях.

Структура и оценка содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 124 страницах, содержит 48 рисунков и 9 таблиц. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала, приложение. Библиографический указатель содержит 139 литературных источников, среди которых 18 отечественных.

В разделе "Введение" автор демонстрирует актуальность проблемы, четко обосновывает цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и практическую ценность, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор показывает глубину знаний об инфекции, вызванной ВГЧ-6. В этом разделе представлены данные об особенностях вириона, о рецепторных молекулах, обеспечивающих его функциональные свойства, о видовых характеристиках ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. Здесь же продемонстрированы патогенные свойства вируса, необходимые для реализации ряда патологий: миокардитов, гепатитов, тиреоидитов и т.д. С интересом читаются разделы, посвященные особенностям хромосомной интеграции вируса, а также иммунологическим аспектам его патогенности, в частности когда речь идет о механизмах триггерной активности в отношении развития РТПХ.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, основные понятия, группы пациентов, методики исследования, а также подробно представлено описание статистических методов, используемых для обработки данных.

Далее следует большой раздел, посвященный результатам выполненного диссертационного исследования. Здесь показано, что в контрольной группе ДНК ВГЧ-6 была выявлена только в слюне у нескольких здоровых индивидуумов, что лишний раз подтверждает, что слюна является естественным «депо» для ВГЧ-6. В дальнейшем автор дискутирует на тему нецелесообразности исследования слюны на ДНК ВГЧ-6.

Также продемонстрирована весьма высокая вероятность обнаружения вируса в любом из локусов у пациентов после ТГСК – 64,4%.

Показано, что нет принципиальных различий в вероятности инфекции ВГЧ-6 в зависимости от вида донора и режима профилактики РТПХ, а также продемонстрировано отсутствие связи между ВГЧ-6 и большинством потенциально тяжелых

посттрансплантационных осложнений. Продемонстрировано отсутствие корреляции ВГЧ-6 с дисфункциями трансплантата ГСК. Показана связь между ВГЧ-6 и развитием ОРТПХ после +42 дня.

Глава «Обсуждение» написана хорошим научным языком и в полной мере отражает «зрелость» автора как исследователя. При обсуждении результатов используется широкий репертуар литературных источников.

В главе «Заключение» проводится оценка основных результатов проведенного исследования и целесообразность дальнейшей исследовательской работы в данном направлении.

«Выводы» и «Практические рекомендации» полностью отражают ценность проведенного диссертационного исследования.

Обоснованность положений диссертации

Принимая во внимание объем выполненных исследований, использование современной методологической базы с применением статистической обработки полученных результатов современными статистическими методами, не вызывает сомнений достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Сайдуллаевой Инары Санджаровны.

Содержание работы полностью отражает основные положения диссертации.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена научно-практическая ценность диссертационной работы. Замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет.

Заключение

Диссертационная работа Сайдуллаевой Инары Санджаровны на тему: «Инфекции, вызванные вирусами герпеса человека 6А и 6В, у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» выполненная под руководством кандидата медицинских наук Дрокова Михаила Юрьевича и доктора медицинских наук Туполевой Татьяны Алексеевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная научно-практическая задача: изучена роль инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6А и 6В в структуре основных посттрансплантационных осложнений. Диссертационная работа является самостоятельным научным трудом, выполненным на

собственном клиническом материале с применением современных исследований. Работа грамотно составлена и хорошо иллюстрирована. Полученные результаты имеют несомненный практический интерес и могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику.

Таким образом, диссертация Сайдуллаевой Инары Санджаровны по своей актуальности, уровню проведенных исследований, научной и практической ценности полученных результатов полностью соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями в редакции от 25 января 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови и 1.5.10. - Вирусология.

Официальный оппонент

Заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2, ведущий научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр специальности: 14.01.21 – Гематология и переливание крови; 14.01.08 - Педиатрия), доцент.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Д.Н.Балашов

Подпись ученую степень, должность Д.Н. Балашова заверяю

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева Минздрава России,

д.м.н., доцент

25.12.2025



Д.С.Блинов