

ОТЗЫВ

официального оппонента — доктора медицинских наук, заведующего лабораторией хронических вирусных инфекций института вирусологии им. Д.И. Ивановского федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России **Кистеновой Лидии Борисовны** 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

Изучение вирусов герпеса человека 6А/В (ВГЧ-6А/В) приобрело особую актуальность в трансплантологии в связи с растущим объёмом данных, свидетельствующих об их значительном влиянии на клинические исходы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Оппортунистические инфекции, в том числе инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 (ВГЧ-6), могут негативно влиять на время и степень восстановления иммунитета. Таким образом, исследование ВГЧ-6А/В стало важным направлением, направленным на оптимизацию результатов трансплантации и улучшение выживаемости пациентов.

Инфицированность населения вирусами герпеса человека 6А/В (ВГЧ-6А/В) достигает 90-95%, для них характерен широкий клеточный тропизм, то есть способность поражать различные типы клеток: лимфоциты, моноциты, глиальные клетки и эндотелий.

Особую клиническую значимость реактивация ВГЧ-6 приобретает у иммунокомпрометированных пациентов, приводящая к развитию энцефалита, пневмонита, гепатита и других органных поражений.

Реактивация латентной ВГЧ-6-инфекции, вызванная иммуносупрессией, представляет значительную клиническую проблему у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и может проявляться лихорадкой неясного генеза, анемией, тромбоцитопенией, неврологическими осложнениями, интерстициальными поражениями легких и гастроинтестинальными нарушениями.

Научная новизна

Научная новизна и практическая значимость работы не вызывают сомнений. Сайдуллаевой И.С. впервые в России проведено комплексное исследование, устанавливающее связь между динамикой обнаружения ВГЧ-6А/В и развитием осложнений в ранние сроки после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), впервые изучена целесообразность рутинного скрининга биоматериалов на ВГЧ-6А/В в раннем посттрансплантационном периоде, проанализирована связь ВГЧ-6А/В-инфекции с развитием мукозита, цистита, колита, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и несостоятельности трансплантата.

Ценность для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов диссертационной работы Сайдуллаевой И.С. подтверждена актуальностью темы, поставленными целью и задачами.

Результаты проведенного исследования имеют как научную ценность, так и прямое прикладное значение для клинической практики. Полученные данные вносят вклад в понимание роли ВГЧ-6 в посттрансплантационных осложнениях, устанавливая новые корреляции и предлагая обоснованный алгоритм мониторинга. Разработанные на основе исследования диссертанта подходы (включая целесообразность и сроки скрининга на ВГЧ-6) рекомендуются к внедрению в повседневную лечебно-диагностическую работу врачей-гематологов. Это позволит оптимизировать ведение пациентов после алло-ТГСК, способствуя ранней диагностике и своевременному лечению ВГЧ-6-

ассоциированных осложнений. Персонафицированный подход с учетом алгоритма диагностических шагов позволяют оптимизировать диагностическую тактику и интерпретацию лабораторных данных для своевременного выявления и управления ВГЧ-6-ассоциированными осложнениями у реципиентов алло-ТГСК.

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

Исследование, проведенное Сайдуллаевой И.С., выполнено на высоком методическом уровне, полученные результаты, выводы и рекомендации оригинальны. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации Сайдуллаевой И.С., определяется логической структурой исследования.

В проспективное исследование было включено 80 пациентов с гемобластозами и неопухолевыми заболеваниями системы крови, которым была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В качестве контрольной группы в исследование было включено 50 доноров костного мозга. У всех реципиентов алло-ТГСК выполнено ПЦР исследование образцов крови, слюны, соскоба слизистой ротовой полости, мочи на следующих контрольных точках: до алло-ТГСК, 0, +7, +14, +21, +28, +35, +42 дни после алло-ТГСК. Также на данных контрольных точках проводилась оценка наличия симптомов мукозита по критериям ВОЗ, шкале NCI CTC и цистита по критериям ACSS.

ВГЧ-6-инфекцию устанавливали при обнаружении ДНК ВГЧ-6 в любом из образцов. ВГЧ-6-болезнь устанавливали при обнаружении ДНК ВГЧ-6 в биоптатах/биологических жидкостях (СМЖ) при наличии симптомов и/или признаков поражения органа.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена апробацией результатов исследования на научно-практических

конференциях, полным отражением основных результатов диссертационной работы в опубликованных автором научных трудах.

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.

Во введении Инара Санджаровна обосновывает актуальность изучения ВГЧ-6А/В-ассоциированной инфекции в трансплантологии в связи с накоплением данных об влиянии ВГЧ-6А/В на результаты алло-ТГСК и его роли в патогенезе посттрансплантационных осложнений, улучшении методов диагностики, профилактики и лечения. Сформулирована цель и соответствующие ей задачи.

В главе 1 - представлен анализ обзора литературы, раскрывающий вопросы таксономии ВГЧ-6А/В, эпидемиологии и путей передачи вируса, описан феномен ВГЧ-6-хромосомной интеграции, критерии диагностики ВГЧ-6-ассоциированной инфекции, факторы риска реактивации вируса у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и осложнений вследствие реактивации инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Рассмотрено

влияние ВГЧ-6-инфекции на развитие РТПХ и потенциальная связь с несостоятельностью трансплантата.

Глава 2 «Материалы и методы» содержит подробную информацию о методах и материалах, использованных для выполнения работы, включая дизайн исследования, характеристику пациентов, методику сбора материала, преаналитическую обработку биоматериала с последующей экстракцией ДНК, анализ, интерпретацию и статистическую обработку данных.

В главе 3 подробно представлены собственные результаты исследования: данные о выявлении ВГЧ-6 в различных локусах у доноров костного мозга, у пациентов после алло-ТГСК. Проанализировано влияние клинических характеристик пациентов (пола, вида донора) на вероятность манифестации ВГ6-ассоциированной инфекции. Отдельно проанализировано выявление ВГЧ-6 в различных локусах (кровь, слюна, соскоб слизистой ротовой полости, моча) у пациентов до и после алло-ТГСК и связанному с обнаруженным ДНК вируса развитию осложнений. Проведенное генотипирование 18 образцов выявило ВГЧ-6В вариант. Значимый фрагмент исследования посвящен обнаружению ДНК ВГЧ-6 в различных локусах и ассоциированных с ним поражений соответствующих органов (слюна - мукозит ротовой полости; моча – цистит).

Диссертантом исследована связь между обнаружением ВГЧ-6 и: развитием острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV степени до +42 дня; развитием несостоятельности трансплантата; общей и бессобытийной выживаемости.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

В диссертационной работе представлены ограниченные данные обследования пациентов. Только наличие ДНК вируса без данных о серологических маркерах вирусной инфекции в отсутствие клинических проявлений не позволяют говорить о ВГ6-ассоциированной инфекции, а лишь об инфицировании пациента.

Работа проиллюстрирована 48 рисунками, в нескольких из них содержатся фактические неточности. Практически все рисунки грешат отсутствием

принципиально важных числовых значений, что резко снижает их читабельность.

В качестве группы контроля заявлены 50 человек, доноров костного мозга. Им посвящен один рисунок, отражающий обнаружение ДНК ВГ6 в различных биологических средах. Далее в тексте, таблице или рисунках нет сравнения полученных данных этой группы с основной группой.

Все вышеперечисленные замечания изложены Инаре Санджаровне в личной беседе, автор согласилась с озвученными недочетами.

В заключении автор обсуждает результаты собственных исследований. Сформулированы выводы, целиком и полностью вытекающие из содержания работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание работы и раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Практическое значение проведенного исследования для врачей-гематологов и трансфузиологов очевидно. Я думаю, что работа также будет востребована врачами-инфекционистами и иммунологами.

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 и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 1.5.10 «Вирусология», является законченной научно-квалификационной работой и посвящена актуальной теме – изучению особенностей инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями и

дополнениями в редакции от 16.10.2024г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор — Сайдуллаева Инара Санджаровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 1.5.10 «Вирусология».

Официальный оппонент

Руководитель отдела клинической вирусологии и микробиологии, заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций института вирусологии им. Д.И. Ивановского федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр специальности: 14.01.09 – Инфекционные болезни),

Кистенева Лидия Борисовна

Дата: 12.12.2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Адрес: 123098, г. Москва, ул.Гамалеи, дом 18

Телефон: +7 499 193 30 01 *E-mail*: info@gamaleya.org

Подпись д.м.н. Кистеневой Л.Б. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

к.б.н Сысолятина Е.В.

