

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «Национальный
Медицинский исследовательский
центр глазных болезней
им. Гельмгольца» Минздрава России



В.В. Нероев

«25» ноября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Сизовой Татьяны Дмитриевны «Повышение эффективности диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Актуальность избранной темы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационное исследование Т.Д. Сизовой посвящено одной из актуальных проблем современной медицины – оптимизации диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз для улучшения/сохранения зрительных функций, обеспечивающих возможность поддержания, в т.ч., трудоспособности больного.

Решение этой проблемы в значительной степени усложняется несколькими факторами: отсутствием единой терминологии при описании заболевания, представлений о поражаемых структурах глазного яблока и последующих осложнениях, особенностях течения заболевания при применяемой антиретровирусной терапии (АРВТ) и, в значительной степени, отсутствием врача-офтальмолога в штате Центров по профилактике и борьбе

со СПИД и инфекционными заболеваниями. В связи с этим возникла необходимость в уточнении, дополнении и систематизации клинических данных ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным увеитом, в том числе, длительно находящихся под наблюдением врачей-инфекционистов и врача-офтальмолога. Особого внимания заслуживает необходимость подтвердить этиологию текущего воспалительного процесса органа зрения. Традиционный иммуноферментный анализ с определением уровня антител к цитомегаловирусу и их авидности в условиях угнетенного иммунитета. Поэтому перспективным направлением является поиск дополнительных диагностических методик, позволяющих подтвердить цитомегаловирусную природу поражения органа зрения у пациентов с иммунодефицитом.

В клинической практике врачи-инфекционисты ориентируются исключительно на жалобы пациента об ухудшении зрения, нередко не имеют возможности получить объективные данные о состоянии глаз. В мире предпринимались попытки обучить инфекционистов навыкам офтальмоскопии, однако в России эта практика не получила развития. Инфекционисты направляют пациентов к офтальмологам общей сети и на основании их заключений принимают решение о дальнейшей тактике лечения. Таким образом, в связи с перечисленными выше трудностями решение о требуемой помощи принимается в условиях отсутствия достаточных клинических данных, что может приводить к ухудшению прогноза заболевания и невозможности предупредить развитие тяжелых исходов.

Изложенное выше подтверждает, что разработка клинико-диагностического алгоритма диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз, обеспечивающего повышение эффективности их лечения, является важным и перспективным направлением, в связи с чем диссертационная работа Т.Д. Сизовой актуальна и значима как в научном, так и в практическом отношении.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа Т.Д. Сизовой является самостоятельным завершенным научным исследованием, обладающим высокой репрезентативностью и достоверностью. Все результаты, научные положения и выводы обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования, что объективно доказывается большим объемом материала (осмотрено 18802 пациента, произведен расчет необходимого размера выборки для исследования), с использованием современных методов статистической обработки, что подтверждает достоверность полученных автором результатов.

Впервые в период применения АРВТ на большом клиническом материале определена частота цитомегаловирусных поражений глаз (1,65%) в когорте ВИЧ-инфицированных. На основании проанализированных клинических данных установлено, что цитомегаловирусное поражение глаз протекает в форме увеита с тенденцией к генерализации.

Впервые определена частота развития осложнений при цитомегаловирусном увеите – 86,6%. Доказано, что заболевание при ВИЧ-инфекции имеет преимущественно осложненное течение с развитием катаракты, атрофии зрительного нерва, отслойки сетчатки, кистозного макулярного отека. Все эти состояния являются угрожающими зрению и могут приводить к стойкой утрате зрительных функций. Профилактика осложнений, своевременное лечение при их возникновении и предупреждение утраты трудоспособности – одна из приоритетных задач ВИЧ-медицины.

Впервые для оптимизации диспансерного наблюдения, улучшения зрительных исходов и сохранения трудоспособности разработан клинко-диагностический алгоритм диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз (заявка на изобретение № 2022134648 от 27.12.2022). В представленном алгоритме впервые учтены особенности клинической картины и течения заболевания,

иммуновирологические показатели, сроки начала и длительность антицитомегаловирусного лечения, возможные способы хирургической реабилитации. Представленный алгоритм является всеобъемлющим, учитывает необходимую стационарную и амбулаторную помощь, доказана его эффективность.

Связь темы исследования с медицинскими отраслями науки

Работа Т.Д. Сизовой выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

– Результаты работы Т.Д. Сизовой дополняют не только офтальмологию, но и инфекционные болезни. Результаты готовы к внедрению в клиническую практику медицинских учреждений офтальмологического и инфекционного профилей, а также других, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ.

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

В представленной диссертации четко сформулированы методология и дизайн исследования, произведен предварительный расчет необходимой выборки. В ходе выполнения диссертационного исследования получены результаты и вынесены положения на защиту, обладающие научной ценностью и практической значимостью. Сформулированные в диссертационной работе цель и задачи соответствуют исследуемой проблеме. Автором доказана клиническая эффективность разработанного способа выбора тактики лечения ВИЧ-инфицированного пациента с цитомегаловирусным увеитом (заявка на изобретение № 2022134648 от 27.12.2022).

Достоверность результатов работы и их обоснованность определяются всесторонним анализом теоретического материала в исследуемой области, полноценной статистической обработкой полученных данных, в том числе с

использованием множественных сравнений с помощью post-hoc анализа с коррекцией по Холму и построения регрессионного дерева.

По материалам работы опубликовано 19 печатных работ, из них 11 статей, в том числе 4 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 в журнале, индексируемом Scopus. Материалы доложены на 17 различных научных медицинских конференциях, конгрессах и форумах.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Полученные автором результаты исследования дополняют, уточняют и систематизируют данные о течении цитомегаловирусного увеита при ВИЧ-инфекции. Проведена большая работа по анализу и описанию эпидемиологических, лабораторных иммуновирологических данных, клинических проявлениях при применении АРВТ в периоды: остром и диспансерного наблюдения, в том числе после отмены антицитомегаловирусного лечения. Отдельное внимание уделено изучению репликации цитомегаловируса в слезе и возможности данной методики для уточнения диагноза. Автором выполнено прогнозирование максимально скорректированной остроты зрения у пациентов на фоне лечения, определены группы с ожидаемым благоприятным результатом.

Для практического здравоохранения представлен детальный клинко-диагностический алгоритм, учитывающий этапность медицинской помощи и позволяющий ее оптимизировать для достижения лучших зрительных исходов, предупреждения нетрудоспособности или сохранения способности к самообслуживанию. Алгоритм может применяться в медицинских учреждениях любого профиля, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ.

Практические рекомендации отличаются конкретностью и могут быть использованы в амбулаторно-поликлинической практике и в стационарах.

Результаты исследований внедрены в клиническую практику СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», а также в учебный процесс кафедры офтальмологии хирургического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура и содержание диссертации

Оформление диссертационной работы соответствует действующей нормативной документации. Работа написана в традиционном стиле изложения, состоит из введения, 4 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертационная работа содержит 118 страниц компьютерного текста, 14 рисунков и 11 таблиц. Список литературы включает 153 наименования работ, из них — 47 отечественных и 106 иностранных. Все разделы диссертации соответствуют требованиям, принятым для квалификационных работ.

Во введении автор лаконично изложил представление об актуальности исследуемой проблемы и степени разработанности темы. На основании данных, имеющихся по изучаемой проблеме, автор четко сформулировал цель и задачи исследования, объяснил новизну и практическую значимость работы. В этом разделе сформулированы положения, выносимые на защиту, предоставлены сведения об апробации результатов и личном вкладе автора.

Глава «обзор литературы» посвящена анализу литературы, как отечественной, так и зарубежной, по изучаемой проблеме. Автор подробно изложил особенности патогенеза цитомегаловирусной инфекции (в том числе механизма формирования латентности и длительной персистенции цитомегаловируса в организме), источника развития заболевания, иммунологические условия для развития заболевания. Проведен обзор имеющихся описаний клинической картины, диагностических методик,

подходов к лечению. Детальный анализ литературных данных последних лет демонстрирует широкий кругозор автора и подтверждает актуальность темы исследования, формируя картину нерешенных аспектов проблемы.

Во второй главе «материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, описаны материал и методы, использованные при подготовке работы. Применялись офтальмологические, лабораторные и статистические методы исследования. Изложение материала проиллюстрировано таблицами.

Результаты собственных исследований приведены в четырех главах. В третьей главе на основании большого количества обследованных больных определена частота цитомегаловирусного поражения глаз в условиях применения АРВТ. Доказано, что цитомегаловирусное поражение глаз протекает как увеит, представлена структура его клинических форм, состояние зрительных функций и их прогнозирование.

Осложнения, развивающиеся при заболевании, описаны в четвертой главе. К ним относятся: катаракта, атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки, кистозный макулярный отек и вторичное косоглазие. Выявлено, что течение цитомегаловирусного увеита имеет преимущественно осложненный характер. В работе сделан акцент на сроках возникновения осложнений и применяемых лечебных тактиках.

Пятая глава посвящена молекулярно-биологическим исследованиям. Определены уровень репликации цитомегаловируса в слезе и цельной крови у пациентов стадии СПИД, влияние применяемого лечения, построена корреляционная матрица. Установлены корреляции между содержанием цитомегаловируса в крови и слезе. Предложен альтернативный диагностический метод у пациентов с ВИЧ.

Использование слезной жидкости в качестве биоматериала для определения ДНК ЦМВ в ПЦР как альтернативный метод при невозможности взятия внутриглазных жидкостей весьма перспективен, однако небольшое количество клеток в слезе ограничивает его

возможности. На это справедливо указывает автор, подчеркивая невысокую частоту выявления генома ЦМВ в слезе обследованных пациентов. Для внедрения этого метода в клиническую практику целесообразна его валидация с применением операционного анализа (ROC-анализ).

Клинико-диагностический алгоритм диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз представлен в **шестой**, замыкающей, **главе**. Алгоритм проиллюстрирован подробной схемой, а также дано его точное и объемное текстовое описание. Его применение позволило достичь лучших зрительных результатов у пациентов ($p < 0,0001$).

В **«заключении»** автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с имеющимися литературными данными. «Заключение» является исчерпывающим резюме работы.

Выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Практические рекомендации полностью обоснованы и логически вытекают из полученных при исследовании данных.

Диссертация написана грамотно, материал изложен последовательно.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Т.Д. Сизовой оформлен согласно требованиям действующей нормативной документации, изложен на 23 страницах и не превышает 1 авторского листа. Содержание реферата соответствует основным положениям диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Диссертация Т.Д. Сизовой имеет, несомненно, большое научное значение. Полученные результаты отличаются от данных, опубликованных в литературе, расширяют современное представление о

течении цитомегаловирусного увеита у ВИЧ-инфицированных, подходах к лечению и могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике врачами-офтальмологами и врачами-инфекционистами. Материалы исследования могут быть внедрены в учебный процесс для студентов медицинских ВУЗов, а также в программы последипломного образования по специальности «Офтальмология».

Замечания и вопрос по диссертации

Имеются опечатки, среди которых обращают внимание указанные большие объемы взятой слезной жидкости и вместо мкл (микролитр) указан мл (миллилитр) (табл. 3, стр.47). Стилистические неточности, отдельные, не вполне корректные, формулировки не носят принципиального характера.

В процессе прочтения работы Т.Д. Сизовой в качестве дискуссии возник следующий вопрос:

Какую динамику показателя частоты возникновения цитомегаловирусного увеита Вы ожидаете в следующее десятилетие?

Заключение.

Диссертационная работа Сизовой Татьяны Дмитриевны «Повышение эффективности диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на современном методическом уровне.

По своей актуальности, объему выполненных исследований и их доказательности, научной и практической ценности выводов, работа Сизовой Татьяны Дмитриевны соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в действующей

редакции, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Сизова Татьяна Дмитриевна, заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Отзыв на диссертационную работу Т.Д. Сизовой заслушан и утвержден на заседании Экспертной комиссии Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 18 22.11.23).

Заместитель директора по научной работе,
д.м.н., профессор



Катаргина Л.А.

Ученый секретарь, к.м.н.

Орлова Е.Н.

Юридический и почтовый адрес:
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19

тел. +7 (495) 625-87-73, (495) 607-12-13

Сайт в интернете: igb.ru

E-mail: kanc@igb.ru