

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук профессора**

**ВОРОНИНА Евгения Евгеньевича о диссертации**

**ХАСАНОВОЙ Гульшат Рашатовны «Клинико-патогенетические аспекты системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности**

**14.01.09 – инфекционные болезни**

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационное исследование Хасановой Г.Р. посвящено проблеме патогенеза ВИЧ-инфекции. Несмотря на тридцатилетнюю историю пандемии и огромное количество исследований, посвященных ВИЧ-инфекции, в вопросах патогенеза заболевания остается много «белых пятен». В настоящее время у врачей есть мощный инструмент, позволяющий контролировать течение ВИЧ-инфекции – антиретровирусная терапия (АРВТ). Благодаря препаратам, блокирующим репликацию ВИЧ, больные имеют возможность жить много лет практически полноценной жизнью. Однако, к сожалению, АРВТ не решила всех проблем. В соответствии с данными последних лет контроль репликации не всегда сочетается с отсутствием прогрессирования заболевания. Это подтверждается и результатами наблюдений за группой т.н. «элитных контроллеров» - пациентов, у которых в течение многих лет, несмотря на отсутствие лечения, вирусная нагрузка определяется на минимальном уровне. В то же время ВИЧ-инфекция у них продолжает медленно прогрессировать [Hunt P.W. et al., 2008]. В качестве одного из патогенетических звеньев этого рассматривается активация иммунной системы с развитием постоянного, персистирующего системного воспаления, приводящего, в конечном итоге, к «истощению» иммунной системы, извращенному ответу ее и к необратимым морфологическим изменениям (например, фиброзированию) тканей, представляющих иммунную систему.

Сейчас мы можем говорить о том, что ВИЧ-инфекция ассоциирована не с иммунодефицитом, а именно с дисбалансом иммунной системы. Вопрос о причинах этого явления остается открытым. По-видимому, гиперактивации иммунной системы – явление полиэтиологичное. Изучение факторов, вызывающих эту активацию, несомненно, актуально в связи с потенциальными возможностями разработки новых методов патогенетической терапии. Комплексное исследование оценки возможного влияния микробной транслокации, эндотоксинемии на прогрессирование ВИЧ-инфекции является важным направлением в силу недостаточной изученности проблемы.

Актуальность исследования данного вопроса обусловлена также чрезвычайно высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (более 800.000 инфицированных людей в России), стабильно высокими показателями заболеваемости, увеличением продолжительности жизни людей с ВИЧ-инфекцией, что выводит на первый план вопросы качества жизни пациентов.

### **Научная новизна**

Научная новизна исследования очевидна, т.к. автором впервые на основании комплексного изучения выраженности системных воспалительных реакций, показателей липидного обмена, симптомокомплекса анемии хронического заболевания определена клиничко-патогенетическая значимость системных воспалительных реакций и микробной транслокации в динамике ВИЧ-инфекции. Установлено, что ВИЧ-инфекция ассоциирована с гиперэндотоксинемией, изменениями активности гуморального антиэндотоксинового иммунитета. Диссертантом проведено исследование нарушений микробиоценоза кишечника и показана высокая частота дисбиотических нарушений у больных на всех стадиях ВИЧ-инфекции. Продемонстрирована связь между наличием дисфункции кишечника и повышением уровня ЛПС в крови.

Показано, что не только стадия вторичных заболеваний, но и субклиническая стадия ВИЧ-инфекции ассоциированы с выраженным повышением уровней цитокинов и острофазных белков.

Продемонстрирована корреляция уровня sCD14 с клиническими и лабораторными маркерами прогрессирования заболевания. Динамическое наблюдение за пациентами в течение 2 лет позволило выявить прогностическое значение высоких концентраций sCD14 (более 2,94 мкг/мл) для динамики CD4+лимфоцитов.

Несомненный интерес и новизну представляют полученные автором данные о протективной роли мутантного генотипа Asp299Gly (896A/G) TLR4 в прогрессировании ВИЧ-инфекции у женщин.

Впервые показана связь анемии с качеством жизни и наличием и выраженностью депрессивного синдрома в популяции людей с ВИЧ-инфекцией. Предпринята попытка лечения анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции комплексом препаратов, препятствующих абсорбции эндотоксина из кишечника и способствующих его выведению, и доказана эффективность такого подхода.

На основании исследования показателей липидного обмена у больных ВИЧ-инфекцией продемонстрирована высокая частота этих изменений, связанная с процессами активации воспалительных реакций эндотоксином грамотрицательных бактерий вне зависимости от приема больными АРВТ.

## **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации**

Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам и основаны на полученных в работе результатах.

Первый вывод лег в основу первого положения, вынесенного на защиту и суммирует результаты работы, приведенные автором в третьей главе диссертации. Вывод характеризует выраженность системного воспаления в динамике заболевания.

Второй, третий, четвертый, пятый и шестой выводы подтверждают постулат о роли микробной транслокации в активации процессов системного воспаления и прогрессировании заболевания и обосновывают второе и третье положения, выносимые на защиту. Наибольший интерес представляет третий вывод, основанный на результатах когортного исследования. Доказанная автором связь уровня sCD14 - маркера активации клеток под действием ЛПС – со снижением CD4+клеток при естественном течении заболевания и с риском иммунологической неэффективности АРВТ подтверждает роль эндотоксина в активации воспаления и прогрессирования ВИЧ-инфекции и имеет несомненный практический выход. Шестой вывод содержит заключение по результатам исследования липидного обмена. Автором продемонстрирована связь «неблагополучного» липидного профиля с высокими концентрациями sCD14 и провоспалительных цитокинов. Эти результаты поддерживают гипотезу о воспалении как такового и, в том числе воспаления, индуцированного ЛПС, в генезе метаболических нарушений и, возможно, развитии атеросклероза у больных ВИЧ-инфекцией. Данный вывод является новым, не имеющим аналогов и несет в себе перспективы продолжения исследований данной проблемы.

В седьмом, восьмом и девятом выводе автор суммирует результаты приведенного в шестой главе тщательного анализа клинических и лабораторных симптомов «анемии хронического заболевания» - синдрома, связанного с хроническим воспалением. На основании проведенных исследований диссертант оценивает частоту анемии хронического заболевания, ее негативное влияние на качество жизни и связь с наличием депрессивного синдрома. В соответствии с представленными в указанной главе результатами делается заключение о высокой степени выраженности системного воспаления и микробной транслокации у больных анемией хронического заболевания. Девятый вывод основан на результатах анализа динамики симптомов анемии в группе из 21 пациента, получавшего АРВТ, и в группе из 20 человек, получивших комплекс терапии, направленной на элиминацию из организма эндотоксина. В обоих случаях продемонстрирован положительный эффект, что нашло отражение в выводе.

Таким образом, достоверность положений и выводов диссертации обусловлена обоснованностью предлагаемых положений и выводов, логично исходящих из представленных результатов. Выводы подтверждаются обширным графическим и табличным материалом, фотографиями, описанием клинических случаев. Достаточный объем исследуемой группы пациентов (1134 человека + результаты морфологического исследования 2 больных) и полноценная статистическая обработка с использованием соответствующих методов статистического анализа также подтверждают обоснованность и достоверность полученных выводов.

### **Значимость исследования для медицинской науки и практики**

Полученные диссертантом результаты расширяют представления о патогенезе активации механизмов системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией и роли в этом процессе микробной транслокации, что позволяет инициировать новые исследования по оптимизации подходов к патогенетической терапии ВИЧ-инфекции в целом и анемии хронического заболевания, в частности. Автором исследована и доказана связь системного воспаления и эндотоксинемии с анемией хронического заболевания и выраженностью нарушений липидного обмена у больных ВИЧ-инфекцией. Несомненную научную значимость имеет выявленный автором факт хорошего ответа эритропоэтин-продуцирующих клеток ВИЧ-инфицированных пациентов с АХЗ на снижение уровня гемоглобина, что позволяет предположить роль иных, нежели подавление синтеза эритропоэтина, факторов, в развитии данного вида анемии. Эффективность терапевтической схемы, направленной на элиминацию из организма эндотоксина, в лечении анемии хронического заболевания, является подтверждением того, что микробная транслокация из кишечника играет определенную роль в развитии данного синдрома.

Работа имеет несомненную практическую направленность. Полученные данные по прогнозу течения ВИЧ-инфекции, основанные на исследовании полиморфизма гена TLR4 и уровня sCD14, могут способствовать большей персонализации подхода к диспансеризации и лечению пациентов.

Результаты микробиологического исследования стула на всех стадиях заболевания, выявившие высокую частоту дисбиотических нарушений позволили автору дать рекомендации о необходимости их выявления и коррекции.

Проведенная диссертантом работа по исследованию частоты анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции, ее клинических и лабораторных характеристик, а также влияния на качество жизни, позволила сформулировать практические рекомендации, которые будут полезны врачам-инфекционистам и врачам общей практики.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу лечебных учреждений г. Казани, а также в учебный процесс на нескольких кафедрах Казанского государственного медицинского университета и Казанской государственной медицинской академии. Изданы методические рекомендации для врачей практического здравоохранения, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Татарстан.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация выполнена и оформлена с соответствии с существующими требованиями к докторским диссертациям, изложена на 292 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 6 глав (обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, 4 глав - результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала и 2 приложений. Работа иллюстрирована 94 таблицами, 52 рисунками и 6 клиническими примерами.

Во введении автор кратко обосновал актуальность работы, сформулировал цель и задачи исследования, охарактеризовал новизну работы, ее научную и практическую значимость, сформулировал положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан очень подробно, отражает современные представления о различных вариантах течения и прогрессирования ВИЧ-инфекции, роли активации иммунной системы и воспалительных реакций. Отдельные разделы посвящены обзорам исследований микробной транслокации и роли эндотоксина при ВИЧ-инфекции, а также работам, посвященным анемии хронического заболевания. Обзор написан хорошим литературным языком, дает достаточную информацию об исследованиях, проведенных в рамках изучаемого направления и об актуальности проблемы. В данной главе приведены разные точки зрения на изучаемую проблему, противоречивые результаты исследований, что подтверждает целесообразность проведения научных изысканий в данном направлении. Обращает на себя внимание полное отсутствие работ, посвященных изучению данной проблемы в России; при этом опубликованные результаты подтверждают определенную значимость национальных различий, возможно, связанную с распространенностью отдельных генетических полиморфизмов. Т.о., анализ данной главы позволяет убедиться в необходимости выполнения работы. При написании обзора использовано достаточное количество источников, в том числе большое количество работ последних пяти лет.

В главе 2 (Пациенты и методы исследования) подробно и полно представлена характеристика участников исследования, методы исследования, дизайн работы.

Дана подробная клиническая, эпидемиологическая, социально-демографическая характеристика обследованных групп. Перечислены использованные методы лабораторного обследования, социологические методы, в приложениях приведены использованные анкеты. Для каждого этапа исследования четко определены критерии включения и исключения пациентов.

Главы результатов собственных исследований раскрывают поставленные задачи. Соблюдается логика исследования: изучение показателей воспаления и эндотоксинемии с последующей детализацией и углубленным изучением отдельных синдромов.

В главе 3 приведены результаты исследования маркеров воспаления в динамике течения ВИЧ-инфекции. Продемонстрирована высокая частота этих изменений. Важным подчеркнутым автором моментом является постоянство наличия признаков системного воспаления на протяжении всего течения ВИЧ-инфекции с возрастанием активности воспаления с прогрессированием заболевания.

Глава 4 посвящена исследованию эндотоксинемии и состояния антиэндотоксинового иммунитета. Пациенты стратифицированы по клиническим стадиям заболевания, уровню иммуносупрессии, наличию или отсутствию оппортунистических инфекций. Интерес представляет выявленный автором факт отсутствия достоверной разницы показателей, характеризующих эндотоксинемию, между группами больных с хроническим гепатитом и без них, что подтверждает первоочередное и более значимое влияние на процессы микробной транслокации самой ВИЧ-инфекции, а не коморбидных состояний. Проведенное когортное исследование позволило оценить роль sCD14 в прогрессировании заболевания. Проведено исследование темпов снижения CD4+клеток и иммунологического ответа на терапию, а также анализ выживаемости с использованием метода Каплана-Майера в группах больных с разными исходными уровнями sCD14. Полученные автором результаты позволили ему сформулировать положение о прогностической роли sCD14 при ВИЧ-инфекции. В этой же главе приведены результаты оценки связи мутантного генотипа Asp299Gly (896A/G) TLR4 с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Проведена оценка состояния кишечника как фактора, способствующего микробной транслокации. Интерес представляют результаты морфологического исследования стенки кишки, свидетельствующие о серьезном ее повреждении на фоне ВИЧ-инфекции.

Глава 5 содержит результаты исследования отдельных показателей липидного обмена и связи их с процессами микробной транслокации и воспаления. Проведено изучение показателей в разных группах – получающих и не получающих АРВТ и,

независимо от данного факта, установлена довольно высокая частота дислипидемии в ВИЧ-популяции, связанная с хроническим воспалительным процессом.

Глава 6 является большой по объему и содержит результаты исследования анемии хронического заболевания у больных ВИЧ-инфекцией. С использованием метода Каплана-Майера проведен анализ времени развития анемии в когорте больных с ВИЧ-инфекцией, выявлена значительная роль анемии хронического заболевания в структуре анемии на разных стадиях заболевания. Установлено возрастание роли анемии хронического заболевания с прогрессированием заболевания. Исследована связь анемии с качеством жизни и депрессивным синдромом и показано, что даже легкие степени анемии ассоциированы со снижением качества жизни. Дана подробная клиническая и лабораторная характеристика анемии хронического заболевания. Выявлена невысокая чувствительность «типичных» для анемии жалоб, что обосновывает необходимость проведения целенаправленного диагностического поиска с целью диагностики и дифференциальной диагностики данного состояния. Проведена сравнительная оценка маркеров воспаления и микробной транслокации в группах ВИЧ-инфицированных пациентов с анемией хронического заболевания и железодефицитной анемией. Исследована динамика гемоглобина в группах пациентов, получающих АРВТ или комплекс патогенетической терапии.

Заслуживает отдельного внимания иллюстрация работы клиническими примерами, демонстрирующими особенности клинических и лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции в динамике – данные проспективного наблюдения в течение нескольких лет.

Поставленные в работе задачи решены полностью.

В заключении присутствует сравнение полученных автором результатов с результатами других исследователей. Заключение демонстрирует способность автора логически мыслить, обобщать результаты.

Выводы вытекают из результатов работы, сформулированы четко. Практические рекомендации основаны на полученных автором результатах, представляют ценность для практического здравоохранения.

Работа является большой по объему. В ней сделана попытка разностороннего рассмотрения изучаемого вопроса с позиций инфекционных болезней, внутренних болезней, патофизиологии, морфологии, биохимии.

Результаты исследований опубликованы в 68 работах, в т.ч. 21 статья – в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Опубликованные научные работы содержат результаты

проведенных исследований. Опубликованы все положения, выносимые на защиту. Разделы работы многократно доложены на конференциях, съездах различного уровня.

Содержание автореферата соответствует диссертации.

### **Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации**

Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в учреждениях, оказывающих амбулаторную и стационарную помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией. Полученные данные представляют интерес для врачей-инфекционистов, врачей общей практики, терапевтов. Использование данных автором рекомендаций будет способствовать улучшению диагностики, лечения отдельных синдромов, наблюдающихся при ВИЧ-инфекции и повышению качества жизни больных.

Целесообразно также использование материалов работы при обучении студентов, ординаторов, интернов, врачей-слушателей курсов повышения квалификации по специальности «инфекционные болезни».

### **Замечания и вопросы по диссертации**

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам.

Диссертация заслуживает положительной оценки. Имеется замечание по 9 выводу. Первую часть девятого вывода лучше было бы сформулировать таким образом: «Антиретровирусная терапия, являясь основным способом лечения больных ВИЧ-инфекцией, эффективна в терапии анемии хронического заболевания».

Замечание не носит принципиального характера и не умаляет ценности работы.

В качестве дискуссии хотелось бы задать следующий вопрос:

1. Были ли у обследованных Вами больных клинические проявления метаболического синдрома?

### **Заключение**

Диссертационная работа Хасановой Гульшат Рашатовны на тему «Клинико-патогенетические аспекты системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией», выполненная при консультировании доктора медицинских наук профессора В.А. Анохина, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований были сформулированы теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной проблемы – определение клинико-патогенетической значимости системного воспалительного ответа в



прогрессировании ВИЧ-инфекции и роли в этом процессе микробной транслокации. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют важное научное и практическое значение для инфекционных болезней.

По актуальности тематики исследования, научной и практической значимости, новизне, объему выполненных исследований, диссертация Г.Р. Хасановой полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям, представляемым на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент,  
Главный врач федерального казенного  
учреждения «Республиканская клиническая  
инфекционная больница» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук профессор



  
Е.Е. Воронин

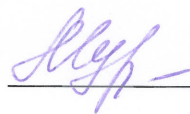
Адрес: 196645, Санкт-Петербург, пос.Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, д.3

Тел.: (812) 464 93 29

email: [rkibsekretar@yandex.ru](mailto:rkibsekretar@yandex.ru)

Подпись Е.Е. Воронина заверяю:

Старший инспектор отдела кадров  
федерального казенного учреждения  
«Республиканская клиническая  
инфекционная больница» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации



Мурачева Н.С.