

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора СТЕПАНОВОЙ ЕЛЕНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ на диссертацию 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 исследования

Проблема ВИЧ-инфекции является комплексной медико-социальной проблемой, охватывающей практически все разделы медицины. Известные механизмы передачи возбудителя, появление целого ряда эффективных фармакологических препаратов делают возможными эффективную профилактику заболевания и значительное увеличение продолжительности жизни инфицированных при сохранении ее качества. ВИЧ-инфекция в связи с высокой распространенностью, безусловным влиянием на социальные процессы, экономическую и демографическую ситуацию в обществе справедливо отнесена к числу социально-значимых заболеваний. Невозможно преуменьшить достижения науки в области ВИЧ-инфекции, относящиеся, в первую очередь, к разработке и внедрению в практику антиретровирусных препаратов, что привело к радикальному изменению прогноза для ВИЧ-инфицированных больных. Тем не менее, лечение и ведение пациентов с ВИЧ-инфекцией остается непростой задачей. Темпы прогрессирования заболевания достаточно индивидуальны и определяются многими факторами. Диссертационное исследование Хасановой Г.Р. посвящено проблеме патогенеза ВИЧ-инфекции, изучению системных воспалительных процессов, развивающихся в ходе заболевания. Исследования в области патогенеза несут в себе перспективы разработки методов патогенетической терапии, которые, в дополнение к антиретровирусной терапии (АРВТ), могут способствовать улучшению состояния здоровья и самочувствия пациентов.

ВИЧ-инфицированный пациент является очень сложным ввиду высокой частоты коморбидных состояний, психологических и социальных проблем, влияющих на качество жизни и приверженность АРВТ. Крайне актуальна проблема побочных эффектов АРВТ, в первую очередь, возрастание частоты метаболических расстройств и сердечно-сосудистой патологии на фоне лечения. Представляет интерес и исследование анемии у больных ВИЧ-инфекцией, связи ее с воспалительным процессом и возможностей ее лечения. Анемия – распространенная патология у пациентов с ВИЧ-инфекцией, создающая проблемы, в частности, при выборе лекарственных препаратов. Часто приходится сталкиваться с упрощенным подходом врачей к лечению анемии, сводящимся лишь к назначению железосодержащих препаратов. В силу этого, любые исследования, направленные на совершенствование методов лечения и тактики ведения больных, повышение качества жизни, являются чрезвычайно актуальными и востребованными.

Научная новизна исследования

В результате проведенного исследования были получены новые факты, определяющие клинико-патогенетическую значимость системных воспалительных реакций и микробной транслокации при ВИЧ-инфекции. Автором проведено изучение выраженности маркеров системного воспаления в динамике заболевания и показано, что воспалительный процесс является неотъемлемой частью ВИЧ-инфекции. Доказана роль повышения проницаемости стенки кишки с последующей транслокацией микробных продуктов в индукции воспалительных реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов. При этом изменения уровня эндотоксина грамотрицательных бактерий, антиэндотоксиновых антител и sCD14-белка, равно как и нарушения микробиоценоза кишечника, также были характерны не только для стадии вторичных заболеваний, но и для субклинической стадии ВИЧ-инфекции, что свидетельствует о поражении кишечника на «ранних» стадиях заболевания.

Корреляция уровня sCD14 с большинством воспалительных маркеров, снижением уровня CD4+ клеток и прогрессированием заболевания до четвертой клинической стадии подтверждают роль эндотоксин-опосредованной активации клеток в развитии воспаления и прогрессе заболевания.

Новизной обладают полученные диссертантом данные о более медленном прогрессировании заболевания у женщин-носительниц мутантного генотипа (896A/G) Asp299Gly TLR4.

Проведено подробное изучение анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции, что позволило выявить ее высокую частоту, особенно у больных с высокой вирусной нагрузкой и небольшим количеством CD4+ клеток, связь с качеством жизни и развитием депрессивного синдрома. Выявлена связь процессов микробной транслокации и воспаления с развитием «анемии хронического заболевания», а также дислипидемии. Продемонстрирована эффективность лечения анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции препаратами, способствующими элиминации эндотоксина из организма.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность положений и выводов диссертации определяется достаточным фактическим материалом (1134 человека), использованием современных лабораторных методов и тщательной статистической обработки, проведенной с использованием соответствующих статистических программ. Результаты работы наглядно отражены в 94 таблицах, 52 рисунках. Работа содержит клинические примеры, иллюстрирующие полученные автором результаты. Выводы и положения, выносимые на защиту, отвечают поставленным задачам и основаны на представленном в работе материале. Практические рекомендации аргументированы, носят конкретный характер.

Вывод 1 обобщает результаты, полученные при исследовании маркеров системного воспаления у больных на разных стадиях заболевания; содержит важное положение о том, что воспаление является неотъемлемой частью инфекционного процесса при ВИЧ-инфекции, при этом выраженность воспаления растет с прогрессированием заболевания.

Вывод 2 отражает высокую частоту гиперэндотоксиемии и изменений антиэндотоксинового иммунитета у больных с ВИЧ-инфекцией и связь маркеров микробной транслокации с белками воспаления. Данный вывод, отчасти, позволил сформулировать второе положение, вынесенное на защиту.

Вывод 3 – очень важный - послужил основой для третьего положения, вынесенного автором на защиту. Вывод, в частности, содержит результаты когортного исследования, демонстрирующего неблагоприятное влияние высоких концентраций sCD14 на темпы прогрессирования заболевания и является подтверждением роли эндотоксина в активации воспалительных реакций при ВИЧ-инфекции.

Вывод 4 – отражает результаты когортного исследования роли мутантного полиморфизма гена TLR4 в прогрессировании заболевания.

Вывод 5 суммирует данные микробиологического исследования образцов стула большой группы пациентов (327 человек). Автор отмечает высокую частоту изменений микробиоценоза кишечника и нарастание выраженности изменений с прогрессированием заболевания.

Вывод 6 содержит новые данные о высокой частоте дислипидемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Общеизвестно негативное влияние АРВТ на показатели липидного обмена. Ценность данной работы заключается в выявлении «неблагополучного» липидного профиля у больных с естественным течением заболевания и связи данных изменений с уровнем sCD14 и системным воспалением.

Выводы 7, 8 и 9 содержат результаты исследования частоты, выраженности анемии хронического заболевания, влияния на качество жизни

пациентов, связи ее с маркерами воспаления и микробной транслокации, а также оценку влияния АРВТ и эндотоксин-элиминирующей терапии на уровень гемоглобина. Данные выводы легли в основу четвертого защищаемого положения.

На результатах, включенных в первый, шестой, седьмой выводы, базируется первое положение, вынесенное на защиту.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования,
внедрение в практику

Диссертационная работа Хасановой Г.Р., посвященная исследованию вопросов патогенеза ВИЧ-инфекции, позволила получить новые данные, характеризующие системный воспалительный ответ, его выраженность и связь с прогрессированием заболевания. Автором доказана роль повышения проницаемости стенки кишки и эндотоксинемии в активации воспалительных реакций при ВИЧ-инфекции. Показана значимость мутантного генотипа гена TLR4 по полиморфизму Asp299Gly (896 A/G) в относительно медленном прогрессировании заболевания у женщин. При всем при этом работа имеет несомненную практическую направленность. Полученные диссертантом результаты (высокая частота гиперэндотоксинемии и выраженность системного воспаления) позволяют обосновать необходимость использования патогенетических методов лечения, направленных на коррекцию гиперэндотоксинемии и купирование хронического воспаления. Выраженность дисбиотических изменений и связь эндотоксинемии с дисфункцией кишечника позволили автору рекомендовать проведение исследований на дисбиоз кишечника (особенно больным с дислипидемией и анемией хронического заболевания) с последующей коррекцией выявленных изменений. Высокая частота анемии хронического заболевания у больных, особенно, на «продвинутых» стадиях ВИЧ-инфекции, подтверждают необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики анемии, ассоциированной со снижением коэффициента насыщения трансферрина – а именно двух ее вариантов –

железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания, на чем акцентирует внимание автор работы. Диссертантом дана подробная характеристика группы больных с анемией хронического заболевания, показана связь анемии с низким качеством жизни и развитием депрессивного синдрома и, в связи с этим, сделано заключение о необходимости лечения даже легких форм анемии хронического заболевания. Продемонстрирована несомненная эффективность АРВТ в лечении анемии хронического заболевания.

В целом, в диссертационной работе представлены как теоретический, так и практический аспекты проблемы – гиперактивация иммунной системы и воспаления при ВИЧ-инфекции.

Результаты работы используются в учебном процессе кафедр инфекционных болезней, детских инфекций, госпитальной терапии с курсом эндокринологии, факультетской терапии и кардиологии Казанского государственного медицинского университета и Казанской государственной медицинской академии, в работе республиканского Центра СПИД и инфекционной больницы. Министерством здравоохранения Республики Татарстан утверждены разработанные автором методические рекомендации «О нарушениях липидного обмена у больных ВИЧ-инфекцией и их коррекции».

По теме диссертации опубликовано 68 работ, в т.ч. 21 статья – в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Все положения, вынесенные на защиту, отражены в публикациях. Автор многократно докладывал результаты работы на конференциях, съездах, совещаниях различного уровня.

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, оформлена в соответствии с существующими требованиями к докторским диссертациям. Работа содержит 292 страницы текста и рисунков, состоит из введения,

обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, 4 глав по результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 94 таблицы, 52 рисунка и 6 клинических примеров. Список литературы включает 399 источников, из которых 46 - отечественных, 352 - зарубежных, 1 – электронный.

Во введении обоснована актуальность работы, степень ее разработанности, представлены цель и задачи исследования, новизна работы, ее научная и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представляет результаты анализа современной литературы по исследуемой теме, отражает противоречивость и неоднозначность опубликованных данных и подтверждает актуальность темы исследования. В данной главе приводятся данные о результатах исследования гиперактивации иммунной системы и воспаления в течение ВИЧ-инфекции, исследованиях, посвященных микробной транслокации. Отдельный раздел анализирует литературные данные об анемии хронического заболевания, механизмах, способствующих ее развитию.

В главе 2 представлен дизайн исследования, дана детальная характеристика групп пациентов и использованных методов лабораторного обследования. В заключительной части главы предоставлена информация об использованных методах статистики.

Глава 3 содержит результаты исследования уровней маркеров системного воспаления (IL-1 β , TNF- α , С-РБ, ферритина, ОЖСС) в динамике заболевания. Автором выявлена высокая частота отклонений данных маркеров на всех стадиях заболевания, независимо от наличия оппортунистических инфекций.

В главе 4 представлены результаты исследования состояния кишечника, включая морфологическое исследование стенки кишки двух пациентов, оценку изменений микробиоценоза кишечника, а также результаты исследования уровня эндотоксина, sCD14 и антител к

эндотоксину в различных группах пациентов. Когортное исследование позволило автору оценить прогностическую роль sCD14 в прогрессировании заболевания. Результаты изучения связи мутантного генотипа Asp299Gly (896A/G) TLR4 с прогрессированием ВИЧ-инфекции позволили установить факт более медленного прогрессирования заболевания у женщин-носительниц мутантного полиморфизма.

В пятой главе приведены результаты исследования дислипидемии во взаимосвязи с процессами микробной транслокации и воспаления.

Глава 6 посвящена исследованию анемии хронического заболевания у больных ВИЧ-инфекцией. Дана оценка частоты анемии, роли анемии хронического заболевания в общей структуре анемии. Установлено возрастание роли анемии хронического заболевания в сравнении с железодефицитной анемией на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции. Дана характеристика клинических и лабораторных симптомов анемии хронического заболевания, приведены клинические примеры. Оценена эффективность АРВТ и комплекса препаратов, связывающих и выводящих эндотоксин в лечении данного вида анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Заключение суммирует и обобщает полученные результаты. Автор анализирует полученные данные и сравнивает их с результатами других авторов, обосновывает выводы и положения, выносимые на защиту

Выводы и практические рекомендации основаны на полученных результатах.

Поставленные в работе задачи решены полностью.

Содержание автореферата соответствует диссертации.

Рекомендации по практическому использованию результатов работы

Может быть рекомендовано использование полученных автором результатов врачами-инфекционистами, терапевтами, врачами общей практики при работе с ВИЧ-инфицированными пациентами. Результаты работы могут использоваться в учебном процессе, при обучении студентов додипломного и последипломного образования.

Автор провела очень важную и большую по объему работу, и диссертационное исследование заслуживает высокой оценки. Замечаний по диссертации нет. В заключении хотелось бы получить более подробное объяснение по следующим вопросам:

В качестве дискуссии хочу задать следующие вопросы:

1. В основной группе больных стадия прогрессирования ВИЧ-инфекции установлена у 139 человек, из них 6 больных - в стадии 4В, какие были оппортунистические заболевания у этих пациентов.
2. Учитывая результаты исследования, можно ли говорить, что АХЗ у ВИЧ-инфицированных больных не является противопоказанием к назначению зидовудина и препаратов, содержащих его.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хасановой Гульшат Рашатовны «Клинико-патогенетические аспекты системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией», выполнена 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, завершенным научно-квалификационным трудом, в котором сформулированы теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной проблемы – установление роли и значимости механизмов развития системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания, что определяет необходимость использования комплекса лечебных мероприятий, направленных на купирование этих состояний и будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов и повышению ее качества.

По актуальности темы, новизне, научной и практической значимости результатов, объему выполненной работы диссертация Г.Р. Хасановой полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденное Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям 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,
заместитель главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
доктор медицинских наук профессор

Е.В.Степанова

Адрес: 190020, г.Санкт-Петербург, улица Бумажная, д.12

Тел. +7-812-786-35-55

Факс: +7-812-495-99-72

Э-почта: aidscentr@zdrav.spb.ru

Подпись Е.В.Степановой заверяю:

Главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
доктор медицинских наук профессор
з.д.н., академик РАН



Н.А.Беляков