

О Т З Ы В

официального оппонента о диссертации Г.Р. Хасановой на тему: «Клинико-патогенетические аспекты системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09– инфекционные болезни

Актуальность темы диссертации. Заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, занимает особое место в современной инфектологии. Значительный прорыв в изучении свойств возбудителя и механизмах патогенеза, разработка эффективных средств этиотропной терапии, оптимальных схем их применения и профилактики оппортунистических инфекций позволили рассматривать ВИЧ-инфекцию как хроническое контролируемое заболевание. В тоже время, многие патогенетические механизмы развития и прогрессирования заболевания требуют дальнейшего изучения. К таким важным аспектам патогенеза следует отнести вопрос об избыточной активности иммунной системы и реакции хронического воспаления. Несмотря на специфическую ВИЧ-ассоциированную иммуносупрессию, для больных ВИЧ-инфекцией характерны реакции хронического воспаления, обусловленные активацией иммунной системы. Среди возможных причинных факторов хронического воспаления, в том числе при ВИЧ-инфекции, рассматривается транслокация микробных компонентов из просвета кишечника. При этом основное значение придается бактериальному липополисахариду (ЛПС) и фрагментам бактериальной ДНК (16S rDNA). В свою очередь, анемия хронического заболевания является типичным клиническим проявлением реакции хронического воспаления.

Рецензируемая диссертационная работа, посвященная клинико-лабораторным характеристикам системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией в динамике инфекционного процесса, является своевременной и востребованной практикой. Не менее важным для

медицинской практики являются данные о распространенности и течении анемии хронического заболевания у больных ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, актуальность диссертации Г.Р. Хасановой, посвященной изучению клинико-патогенетической значимости системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией, не вызывает сомнения.

Диссертация выполнена в соответствии с планами научно-исследовательской работы в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Диссертация выполнена по результатам обследования больных ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ. В зависимости от задачи исследования формировались несколько когорт больных. Так, основную группу составили 226 больных ВИЧ-инфекцией. Анализ заболеваемости и течения анемии проведен у 382 больных, оценка нарушений микробиоценоза кишечника – у 327 ВИЧ-инфицированных пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Оценка влияния анемии на качество жизни больных и проявления депрессии выполнена у 100 и 99 больных соответственно.

Проведено лабораторное определение маркеров микробной транслокации и системного воспалительного ответа: концентрации sCD14, TNF- α , IL-1 β , эндотоксина в сыворотке крови с использованием микро-ЛАЛ-теста, содержание в сыворотке крови антител к RE- гликолипиду Sa1. minnesota и к ЛПС E.coli O14. Выполнено определение полиморфизма гена TLR4.

Также проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки с оценкой выявления CD3, CD4, CD123, CD303-рецепторов иммунокомпетентных клеток.

Методы исследования адекватны поставленным задачам.

Достаточный объем проведенных исследований, и полноценная статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и обосновывают достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики. В работе проведен тщательный анализ маркеров системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией. Автором показана клинко-патогенетическая значимость системных воспалительных реакций, опосредованных транслокацией микробных компонентов из кишечника в системный кровоток у больных ВИЧ-инфекцией. Убедительно продемонстрировано возрастание активности воспаления по мере прогрессирования заболевания. С учетом оценки концентрации sCD14 установлено прогностическое значение высоких значений этого показателя (более 2,94 мкг/мл) в прогрессировании иммуносупрессии – снижение числа CD4-лимфоцитов и развития оппортунистических инфекций.

Безусловный интерес представляют результаты исследования, дополняющие известные данные о связи нарушений липидного обмена с процессами микробной транслокации и воспаления, в т.ч. корреляции концентрации sCD14 с уровнями липопротеидов высокой плотности и триглицеридов.

Получены новые данные, представляющие научный и практический интерес, о протективной роли полиморфизма гена TLR4 мутантного генотипа Asp299Gly (896A/G) в отношении темпов прогрессирования ВИЧ-инфекции у женщин.

Большое внимание в работе уделено анемии хронического заболевания у больных ВИЧ-инфекцией. Автором установлены связи вида и тяжести анемии с клинко-лабораторными показателями: выраженностью иммуносупрессии, уровнем вирусной нагрузки, наличием оппортунистических инфекций и заболеваний. Выявлена связь процессов микробной транслокации с развитием анемии хронического заболевания.

Ценными для практики являются данные о положительном влиянии антиретровирусной терапии на уровень гемоглобина у пациентов с анемией хронического заболевания. Кроме того, установлено, что уменьшению клинических проявлений анемии и повышению уровня гемоглобина на фоне снижения концентраций маркеров воспаления способствует применение комплексной терапии, направленной на коррекцию гиперэндотоксинемии.

Проведена оценка качества жизни больных ВИЧ-инфекцией и выполнено сопоставление полученных результатов у пациентов с сопутствующей анемией и без нее. У больных с сопутствующей анемией установлено снижение «физической компоненты» качества жизни. Выявлена связь анемии с депрессией у молодых больных ВИЧ-инфекцией.

Автором исследования предложены рекомендации по дополнительному обследованию и ведению больных ВИЧ-инфекцией с учетом полученных результатов

Внедрение и апробация результатов исследования. Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях, в том числе на Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы инфектологии» (2010 г., г. Казань), Республиканском семинаре-совещании «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией» (2011 г., г. Казань), Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (2011 г., г. Казань), Российской научно-практической конференции «Инфекции и соматическая патология» (2013 г., г. Казань), Научно-практической конференции с международным участием «Женщина и ВИЧ» (2013 г., Санкт-Петербург), II, III, V, VI Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням (2010 г., 2012 г. 2013 г., 2014 г., Москва) и др.

Результаты работы внедрены в практическую работу ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан» («РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ»), ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКЦБ), в учебный процесс кафедр ГБОУ ВПО Казанский ГМУ Минздрава России (КГМУ): инфекционных болезней, детских инфекций, госпитальной терапии с курсом эндокринологии, факультетской терапии и кардиологии, в учебный процесс кафедры инфекционных болезней ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России.

Материалы исследования использованы автором при написании 2 учебных пособий и главы «Социальная работа с ВИЧ-инфицированными пациентами» в учебнике «Социальная работа в здравоохранении» (2011). Разработаны методические рекомендации «О нарушениях липидного обмена у больных ВИЧ-инфекцией и их коррекции» (утверждены Министерством Здравоохранения Республики Татарстан; №09-01/5818 от 06.06.2014).

Оформление диссертации.

Диссертация написана в традиционном стиле. Обзор основан на 399 отечественных и зарубежных источниках литературы, включает современную информацию о факторах прогрессирования ВИЧ-инфекции, системном воспалительном ответе и причинах его активации, анемии хронического заболевания.

Интерес представляет разделы, касающийся роли эндотоксина грамотрицательных бактерий в гиперактивации иммунной системы как следствия нарушения барьерной функции стенки кишки и транслокации микробных компонентов.

Результаты собственных исследований представлены в 4 главах. Изложенный материал всех глав удачно структурирован и соответствует поставленным целям и задачам исследования. Главы, содержащие

результаты собственных исследований, посвящены выраженности системного воспалительного ответа, эндотоксинемии и состоянию антиэндотоксинового иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией. Глава диссертации посвящена частоте дислипидемии и ее связи с маркерами микробной транслокации и воспаления. Интерес представляют данные об анемии у больных ВИЧ-инфекцией.

Большинство лабораторных и клинических показателей приведены в информативных таблицах и рисунках (94 таблицы и 52 рисунка), представлены 6 клинических случаев.

В обсуждении содержится анализ полученных результатов и их сопоставление с имеющимися данными других авторов. Сформулированы конкретные практические рекомендации по результатам исследования. Диссертация написана хорошим языком, последовательно и логично. Автореферат и 68 опубликованных работ, из них 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК, отражают основные результаты исследования.

В процессе рецензирования возникли вопросы к автору:

1. Возможно ли, с учетом полученных Вами результатов о нарушении микробиоценоза кишечника и микробной транслокации, говорить об их влиянии на развитие депрессии у больных ВИЧ-инфекцией, принимая во внимание представления о двусторонним взаимодействии оси "мозг - кишечник"?
2. Какие препараты Вы рекомендуете для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией?
3. Влияло ли купирование анемии на динамику проявлений депрессии?

Таким образом, диссертация Г.Р. Хасановой по актуальности темы, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

З а к л ю ч е н и е

Диссертация Гульшат Рашатовны Хасановой на тему: «Клинико-патогенетические аспекты системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией», выполненная при консультировании доктора медицинских наук профессора В.А. Анохина является научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема, имеющая важное социальное значение, – расширены представления о патогенезе ВИЧ-инфекции на основе изучения системного воспалительного ответа на инфекцию и обоснованы новые подходы к оценке прогноза заболевания, ведению и лечению ВИЧ-инфицированных.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г.), а её автор заслуживает присуждения искомой степени.

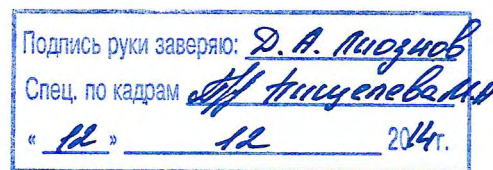
Официальный оппонент
 заведующий кафедрой
 инфекционных болезней и эпидемиологии
 ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
 доктор медицинских наук

11 декабря 2014 г.



(Handwritten signature)

Д.А. Лиознов



Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8
 Тел. +7-812-234-47-98
 Факс: +7-812-499-70-58
 Эл. почта: dlioznov@yandex.ru