

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Буланькова Юрия Ивановича на диссертационную работу Холодной Анастасии Николаевны на тему: «Клинико-патогенетические аспекты влияния опиатов на бактериальную транслокацию у больных ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.09 – инфекционные болезни.

### **Актуальность темы исследования**

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации продолжает оставаться неблагоприятной: растет уровень пораженности населения, при сохранении высокой активности передачи ВИЧ при потреблении наркотиков. Несмотря на интенсификацию половой передачи инфекции при незащищенных половых контактах, долевого вклада парентерального пути инфицирования ВИЧ, обусловленный парентеральным введением ПАВ, превышает 40%. Значительная часть инфицировавшихся таким путем пациентов продолжают прием ПАВ с разной степенью активности, что создает условия для снижения эффективности антиретровирусной терапии, обусловленного нарушением приверженности схемам приема антиретровирусных препаратов. Одним из вероятных патогенетических механизмов этого процесса может являться иммунная активация, в том числе и активация хронического воспалительного ответа из-за увеличивающейся бактериальной транслокации микроорганизмов и их антигенов через кишечную стенку, что уже отражено в некоторых отечественных исследованиях (Г.Хасанова, О.Беккинина и др.). Влияние хронической опиатной интоксикации на активность бактериальной транслокации в настоящее время недостаточно изучено. Для российской когорты людей, живущих с ВИЧ-инфекцией этот вопрос является крайне актуальным для повышения эффективности их лечения и увеличения продолжительности их жизни. Патогенетические механизмы этой активации нуждаются в углубленном изучении для выработки более эффективных подходов к терапии ВИЧ-инфицированных с опиатной зависимостью.

Лонгитудинальное наблюдение за большим количеством больных (351 человек), проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со



СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в период с 2014 по 2017 гг. с использованием интегральных тестов оценки хронического воспаления (провоспалительный интерлейкин 6, Д-димер и моцитарной активации (sCD14), в сочетании с современными методами статистической обработки полученных результатов обуславливают высокую актуальность и научную ценность исследования А.Н. Холодной.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационную работу Холодной А.Н. характеризует оригинальность и лаконичность замысла, стройность и логичность изложения. Сформулированные А.Н. Холодной положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации имеют высокую степень обоснованности, полностью соответствуют цели, задачам и объему и результатам выполненного исследования.

### **Достоверность и новизна исследования**

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы данными научного метаанализа современных научных литературных источников, адекватной количественной выборкой пациентов, жесткой рандомизацией исследуемых и контрольных групп, выбором информативных, современных методов исследования и методологии статистической обработки полученных результатов.

Холодной А.Н. установлено, что парентеральное употребление опиатов играет не только важное эпидемиологическое значение для развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, но и значимым прогностическим и патогенетическим фактором ее прогрессирования.

Доказано, что систематическое употребление опиатов больными ВИЧ-инфекцией достоверно увеличивает моноцитарную активацию, обусловленную бактериальной транслокацией, что может являться причиной поддержа-



ния и усиления хронического системного воспаления в организме наркозависимых больных.

Впервые установлен, что интенсивность системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией имеет хронический характер и существенно не снижается даже у пациентов, находящихся в длительной ремиссии наркомании (1,5–4,6 лет).

Доказано, что опиатная зависимость вызывает дополнительную иммунную активацию, что может являться триггером прогрессирования иммунодефицита и сопутствующей хронической патологии.

Выявленное увеличение проницаемости кишечной стенки для бактериальных антигенов под действием опиатов обосновывает необходимость более раннего назначения этим пациентам антиретровирусной терапии и включения в схемы лечения методов коррекции, направленных на восстановление барьерной функции стенки кишки и снижение уровня эндотоксинемии.

Установленная в исследовании высокая диагностическая ценность лабораторных маркеров хронического системного воспаления (растворимого CD14, интерлейкина-6 и Д-димера в плазме крови) позволяет рассматривать их в качестве объективных инструментов мониторинга течения ВИЧ-инфекции у потребителей опиатов.

Полученные подтверждения важной патогенетической роли иммунной активации в развитии и прогрессировании иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных, создает предпосылки для разработки нового патогенетического направления лечения больных, направленного на ее коррекцию.

Основные результаты диссертации Холодной А.Н. опубликованы в 7 печатных работ, в том числе 3 статьях в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций.

Соискателем были освещены основные вопросы диссертации на конференциях различного уровня: X Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 26–28 февраля 2018 г.), VI Международной конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (г. Москва, 18–20 апреля 2018 г.), III Санкт-Петербургском



форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 4–5 октября 2018 г.), V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» - (г. Сочи 30 октября–2 ноября 2018 г.), Международном конгрессе по лекарственной терапии ВИЧ-инфекции (г. Глазго, Великобритания 28–31 октября 2018 г.), заседании Проблемной комиссии «Инфекционные болезни и коморбидные состояния» ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2018 г.

### **Значимость для науки и практики**

Полученные Холодной А.Н. результаты имеют большое значение для раскрытия патогенетических механизмов прогрессирования ВИЧ-инфекции, обусловленных развитием хронического системного воспаления у потребителей инъекционных опиатов, что позволяет проводить научно обоснованную коррекцию мониторинга эффективности антиретровирусной терапии, рекомендовать использование новых терапевтических подходов к лечению больных.

Использованный автором методический подход позволяет значительно расширить сферу данной методологии для изучения патогенетических механизмов токсического воздействия химических, биологических субстратов и микроорганизмов.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

1. Полученные в ходе диссертационного исследования данные о самостоятельном стимулирующем влиянии опиатов на активность хронического воспалительного ответа и имеющиеся в литературе данные о негативном влиянии иммунной активации на течение заболевания позволяют рекомендовать приоритетное раннее назначение АРВТ больным ВИЧ-инфекцией с сопутствующей опиатной зависимостью с целью снижения скорости прогрессирования иммунодефицита, возможно, ускорения восстановления иммунологических показателей больных, сокращения риска развития и прогрессирования сопутствующей соматической патологии.



2. С целью объективизации результатов мониторинга течения ВИЧ-инфекции у наркозависимых пациентов, особенно в случаях ее низкой иммунологической эффективности, следует проводить оценку выраженности хронического воспалительного ответа при помощи определения концентрации sCD14, ИЛ-6 и Д-димера и др. в плазме крови.

3. В схемы лечения больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, следует включать методы коррекции, направленные на сохранение и восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишки, для уменьшения выраженности иммунной активации, обусловленной бактериальной транслокацией (пробиотики, энтеросорбенты и др.).

### **Оценка диссертации в целом и ее завершенность**

Диссертационная работа Холодной А.Н. представляет собой изложенный на 118 страницах печатного текста законченный научно-исследовательский труд.

Диссертация состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 23 таблицы и 5 рисунков. Библиографический указатель включает 208 источников (31 отечественный и 177 зарубежных). Приведены 2 клинических случая и представлено 1 приложение.

Во введении автором аргументировано и подробно описывается современное состояние проблемы ВИЧ-инфекции в России и мире, большую роль в ее распространении парентерального употребления опиатов, данные научных исследований о существенной роли бактериальной транслокации в патогенезе заболевания, формулируются цель и задачи настоящего исследования.

В обзоре литературы Холодная А.Н. освещает большую роль в патогенезе иммунодефицита системного воспалительного ответа, который приобретает хронический характер, усиливает повреждающее действие иммунной активации на развитие и течение сопутствующих заболеваний нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма больного. В качестве предиктора иммунной активации в обзоре обозначена большая роль в этом процессе бактериальной транслокации – повышенного переноса антигенов кишечной микробиоты через кишечную стенку. Корректно и информативно описаны результаты имеющихся наблюдений за методологией исследования активности хрониче-



ского воспаления и бактериальной транслокации со ссылкой на ведущих отечественных и зарубежных исследователей. Справедливо отмечена недостаточная изученность роли хронической опиатной интоксикации в качестве ко-фактора иммунной активации, хронического воспаления и повышения проницаемости кишечной стенки. Представленный обзор литературы полностью раскрывает состояние выбранной для изучения проблемы.

Во второй главе диссертации приведены объем и принципы рандомизации групп пациентов, использованных для изучения, критерии включения и исключения. Репрезентативность выборки не вызывает сомнения. В изучаемую когорту для описания частоты и выраженности проявлений хронического воспалительного ответа, бактериальной транслокации и влияния на них употребления опиатов были включены 351 пациент, находящиеся на диспансерном наблюдении в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Период наблюдения за каждым пациентом составил 24 месяца с 2014 по 2017 гг., что позволило определять основные показатели минимум 3 раза за период проведения исследования. Сравниваемые в исследовании группы ВИЧ-инфицированных (3 группы) достаточны по численности и корректно рандомизированы по анамнестическим, поло-возрастным и клиническим параметрам.

Все пациенты были обследованы с использованием широкого спектра лабораторных (общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-биологических, микробиологических) и инструментальных методов, включая фиброэластометрию печени и оценку микрорекологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии.

Основываясь на убедительных данных метаанализа научных публикаций, соискатель предложил соответствующий поставленной цели и задачам перечень лабораторных тестов, позволяющих интегрально оценить активность хронического воспаления (интерлейкин 6, Д-димер) и моноцитарной активации (sCD14) в группах пациентов часто употребляющих, редко употребляющих и неупотребляющих опиаты.



Статистический анализ данных проводился корректно и включал методы описательной и сравнительной статистики, осуществлялся в программе SAS версия 9.3.

В главе 3 «Клинико-демографическая характеристика больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты» Холодной А.Н. представлен детальный анализ исследованных групп ВИЧ-инфицированных по различным эпидемиологическим, поло-возрастным, гендерным и клиническим (стадия ВИЧ-инфекции, наличие сопутствующей хронической инфекционной патологии (вирусные гепатиты В и С) и т.п.) факторам, частоте употребления опиатов и алкоголизации. Доказана сопоставимость сравниваемых групп пациентов. Среди обследованных преобладали больные ВИЧ-инфекцией с длительным стажем наркопотребления. Фактически половина пациентов в группе (60 человек) сообщила о частоте инъекций более 10 раз в месяц. Преимущественно пациенты употребляли героин (61%), некоторые указали на сочетание героина и метадона (33%), значительно реже только метадон (6%).

Медиана продолжительности ремиссии в группе неактивных потребителей составила 3 года (1,5; 4,6), сообщённый пациентами стаж предыдущего употребления наркотиков – в среднем 4,5 года (SD2,3). Все больные сообщили об употреблении только героина.

Употреблению опиатов с высокой частотой сопутствовал факт установленной зависимости от алкоголя: у 73,6% активных и 60,2% неактивных наркопотребителей.

В главе 4 «Влияние употребления опиатов на показатели бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией» приведены результаты определения концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме крови проведено у 351 больного ВИЧ-инфекцией при включении в исследование, и в динамике естественного течения заболевания через 12 и 24 месяца. Среднее значение sCD14 выборки в целом при включении в исследование (2028 нг/мл (SD608)) превышало показатели условно здоровых ВИЧ-негативных лиц.

Показана более высокая по сравнению с контрольной группой концентрация sCD14 в плазме крови в динамике заболевания. Доказана более выраженная ЛПС-индуцированная моноцитарная активация у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты. В тоже время, отсутствие значимых



различий уровня sCD14 в группах неактивных наркопотребителей и пациентов, не употреблявших опиаты ранее, что может свидетельствовать об обратимости этих изменений.

Установлено, что усиление бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, имеет место даже при относительно невысокой средней частоте введения наркотика (1–3 раза в месяц). На выявленный эффект не оказали значимого воздействия сопутствующие заболевания печени, что подчеркивает наличие прямого опиоид-зависимого механизма.

В главе 5 «Влияние употребления опиатов на показатели системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией» Холодной А.Н. установлено, что самая высокая концентрация ИЛ-6 выявлена в группе активных потребителей опиатов в независимости от частоты употребления наркотика. Различий между неактивными потребителями и больными, ранее не употреблявшими опиаты не выявлено. При этом факт инфицирования хроническим вирусным гепатитом В и/или С достоверного влияния на концентрацию медиатора не оказывал.

Изучение концентрации Д-димера, как показателя эндотелий-ассоциированного хронического воспаления, показало, что имеется более высокая средняя концентрация Д-димера в плазме крови у активных потребителей опиатов и пациентов в ремиссии опиатной зависимости по сравнению с контрольной группой. Между группами наркопотребителей также показана значимость различия концентраций. Выявленная закономерность не зависит от частоты употребления опиатов.

В заключении работы корректно обобщены результаты исследования и сопоставлены с имеющимися в научной литературе данными.

Диссертация Холодной А.Н является завершенным научным исследованием, в котором получены новые данные о патогенетических механизмах прогрессирования ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных опиатов. Объем и методология исследования позволяют достичь сформулированной цели и сделать обоснованные выводы. Положения, выносимые а защиту являются обоснованными и соответствуют задачам исследования. Тема и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.09 –



инфекционные болезни. Основные результаты исследований, выводы и практические рекомендации диссертации корректно отражены в автореферате, изложенном на 19 страницах.

Принципиальных замечаний по работе нет. Диссертация написана грамотным научным языком, имеет минимальное количество опечаток и стилистических неточностей, не искажающих сути работы.

В рамках научной дискуссии хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы:

1. В разных разделах диссертации используются термины: «хроническое системное воспаление» (ХСВ), «системное воспаление» (СВ), «системный воспалительный ответ» (СВО) без четкого разграничения понятий. В чем же разница в Вашем понимании? Существуют ли общепризнанные лабораторные критерии ХСВ (как для синдрома системного воспалительного ответа), если да, то какие?

2. Чем объяснить отсутствие дозозависимого (хронозависимого) влияния опиатов на бактериальную транслокацию и маркеры хронического воспаления?

3. Можно ли рассматривать выявленную при исследовании повышенную транслокацию антигенов (метаболитов) стафилакокков, как доказательство барьерной несостоятельности не только кишечной стенки, но и других слизистых оболочек ВИЧ-инфицированного человека (дыхательные пути, мочевыделительная система), а также кожи?

Возникшие вопросы не снижают высокую значимость работы А.Н. Холодной, они могут стать основой для обоснования проведения дальнейших исследований в данной области науки.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Холодной А.Н. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению клинико-патогенетических механизмов влияния опиатов на повышение бактериальной транслокации и развитие хронического системного воспаления у ВИЧ-инфицированных, имеющей большое значение для развития ин-



фектологии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент

Заведующий лабораторией (экспертной диагностики СПИД и инфекционных заболеваний)  
Центра клинической лабораторной диагностики  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России  
доктор медицинских наук, доцент



Ю.И. Буланьков

194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева д.6

Тел.: 8 (812) 667-71-98

Электронный адрес: [Dr.Bulankov@mail.ru](mailto:Dr.Bulankov@mail.ru)

Подпись доктора медицинских наук, доцента  
Буланькова Юрия Ивановича заверяю.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА  
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ  
А. ЦЫМБАНЬКО



« 5 » декабрь 2019 г.