

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Фазылова Вильдана Хайруллаевича о диссертационной работе 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

специальности: 14.01.09 – инфекционные болезни.

Актуальность темы исследования.

В Российской Федерации сложилась неблагоприятная эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции, известно что на сегодняшний день число ВИЧ-инфицированных россиян значительно превысило 1 млн человек, при сохраняющемся высоком уровне заболеваемости. Одновременно с этим, благодаря доступной и эффективной антиретровирусной терапии (АРВТ) растёт число людей, длительно живущих с ВИЧ. В этой связи в качестве основной клинической проблемы у ВИЧ-позитивных пациентов на первый план выступают различные сопутствующие соматические заболевания, патологические состояния, вялотекущие хронические инфекции и интоксикации. В частности важную роль в появлении и развитии СПИД-неассоциированных полиорганных поражений у больных ВИЧ-инфекцией играет феномен хронического системного воспаления.

Автор обоснованно констатирует, что особенности характера влияния опиатов на иммунную систему до сих пор окончательно не раскрыты. Основное внимание по-прежнему сосредоточено на иммунной регуляции, связанной с опиоидными рецепторами в клетках ЦНС иммунных клетках периферической крови. В тоже время механизмы и особенности активации иммунных клеток кишечного барьера и сопутствующего хронического системного воспаления, обусловленного непосредственным влиянием опиатов на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, не изучены. Так как инъекционное употребление опиатов до сих пор остается важным эпидемиологическим фактором распространения ВИЧ и нередко приводит к более агрессивному течению болезни, необходимы новые стратегии улучшения контроля заболевания в этой когорте больных. Так для повышения эффективности лечения ВИЧ-инфицированных наркопотребителей требуется расширение представлений о коморбидном течении

ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости. На основании вышеизложенного автором сформулирована цель исследования по оценке связи между употреблением опиатов, показателями бактериальной транслокации и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией. В рамках поставленной цели решены 4 задачи, взаимосвязанные между собой, на современном методическом уровне.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

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 адекватность подхода поставленным задачам, делают убедительными полученные результаты и обосновывают достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации А.Н. Холодной.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики.

Автором установлен факт более выраженной эндотоксин-опосредованной моцитарной активации у больных ВИЧ-инфекцией употребляющих опиаты, по сравнению с ВИЧ-позитивными пациентами в ремиссии опиатной зависимости, а также не имевшими опыта систематического употребления наркотиков. Это обосновывает подтверждение патогенетического вклада опиатов в усиление бактериальной транслокации и целесообразность применения методов восстановления кишечного барьера в данной группе больных. Так как автор не выявил значимого влияния частоты инъекций наркотика, в рамках встречающейся вариативности, в качестве целевой группы для применения этого подхода можно рассматривать всех ВИЧ-позитивных пациентов, употребляющих опиаты хотя бы однократно в месяц.

Безусловный интерес представляют результаты, выявившие повышенную интенсивность системного воспаления не только в группе больных систематически употребляющих наркотики, но и у пациентов с продолжительной ремиссией опийной зависимости (1,5–4 года). Сформулированная на данном основании рекомендация к при-

оритетному раннему началу АРВТ больным с зависимостью от опиатов имеет важное клиническое значение, особенно, в фокусе популяции больных, отказавшихся от наркопотребления.

Весомым «украшением» работы является включение в методологию анализа характера влияния на бактериальную транслокацию у больных ВИЧ-инфекцией структурного состояния паренхимы печени, которое напрямую зависит от стадии фиброза, а также сопутствующего инфицирования вирусами ВГС и ВГВ.

Ценными для практики являются данные о том, что картина лабораторных маркеров бактериальной транслокации (sCD14) и хронического системного воспаления (ИЛ-6, Д-димер) имеет различия у больных в ремиссии опиатной зависимости и продолжающих употребление, что позволяет расширить потенциал их использования не только для мониторингирования течения ВИЧ-инфекции, но и зависимости.

Внедрение и апробация результатов исследования.

Основные результаты диссертации Холодной А.Н. опубликованы в 7 печатных работах, 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.

Результаты внедрены в работу амбулаторных подразделений 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», учеб-

ный процесс на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, собственных данных, заключения и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, из которых первая глава – обзор литературы, 4 главы – собственные исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 208 источников (31 отечественных и 177 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 5 рисунками.

В процессе ознакомления с диссертационной работой по вышеуказанным главам следует отметить следующее:

1. «Обзор литературы» написан современным научным языком, раскрывающим транслокационные процессы эндотосинемии, связанные преимущественно с грамотрицательной микрофлорой, преобладающей в кишечнике, с позиций иммунного ответа на рецепторном уровне. Известно, что при острых и хронических инфекциях с развитием местного или системного воспалительного процесса ведущая роль отводится цитокиновой реакции в ответ на эндотоксиновую агрессию с повреждением эндотелия сосудов микроциркуляции и запуском каскада сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Диссеминированный микротромбоз на уровне сосудов микроциркуляции всегда сопровождает системный воспалительный процесс. При этом не срабатывает адекватный Т-клеточный иммунный ответ, несмотря на активацию В-клеточного гуморального ответа, но защитный уровень антиэндотоксиновых антител не реализует компенсаторные механизмы антиэндотоксиновой защиты.

И совершенно логичным является нарушение микробиоты кишечника при ВИЧ-инфекции, особенно на стадии развёрнутого СПИДа, когда системная эндотоксиновая агрессия наиболее выражена при слабом Т-клеточном иммунном ответе, что усугубляет хронический системный воспалительный процесс в организме ВИЧ-инфицированных пациентов. Отсюда, логично рассматривается автором подглавник обзора (1.3) по влиянию опиатов, как потенциальных факторов повреждения кишечного барьера у больных ВИЧ-инфекцией.

В целом литературный обзор очень лаконичный, рациональный и корректный.

Было бы логичным сослаться в обзоре на работы отечественных авторов, в том числе многолетние труды Казанской школы инфекционистов по изучению механизмов транслокации эндотоксина и других факторов агрессии грам(-) и грам(+) микрофлоры в системный кровоток при различных инфекционных заболеваниях, особенно при нарушениях гемостаза.

2. В главе II «Материалы и методы» представлена общая клинико-эпидемиологическая характеристика 351 пациентов ВИЧ-инфицированных с чётким их распределением по факту употребления опиатов на активных ($n=121$), неактивных ($n=186$) потребителей с выделением контрольной группы лиц, свободных от употребления наркотиков ($n=44$); причём, с указанием частоты, длительности и путей введения опиатов в организм.

По ВИЧ-инфицированию пациенты преимущественно мужского пола (71%), средним возрастом (33 ± 5 лет) вошли в группу ВИЧ-позитивных, имеющих опыт употребления опиатов ($n=307$) и только 44 человека отрицали их употребление.

Все пациенты были в стадии 3 ВИЧ-инфекции по Российской клинической классификации (2006 г) без АРВТ со стажем регистрации по болезни 7,2-7,5 лет, а продолжительности наркотизации около 15 лет. Интересно, что 61% пациентов употребляли чисто героин, 33% указали на сочетанное потребление героина и метадона, а 6% - только метадон; причем, большой процент как активных, так и неактивных потребителей (73,6% и 60,2% соответственно) установлен факт зависимости от сопутствующего увлечения алкоголем.

Ожидаемым явилось сочетанное течение ВИЧ – с HBV- и HCV-инфекцией, поскольку пациентов с продвинутым морфологическим процессом в печени зарегистрировано 53 человека ($\sim 30\%$) с F₃₋₄ по шкале METAVIR.

Вышеуказанное распределение пациентов не противоречит мировым стандартам, а учитывая тщательное диспансерное наблюдение (ДН) с лабораторным мониторингом в течение ряда лет (24 месяца в 2014-2017 гг) определяет тщательность их подбора по этапам исследования.

Лабораторно-инструментальный мониторинг проводился в соответствии с обновленным и ежегодно клиническими рекомендациями по ДН за пациентами ВИЧ-

инфекцией через каждые полгода, в т.ч. учитывался иммунологический скрининг и вирусная ВИЧ-нагрузка.

В соответствии с задачами исследования были определены концентрации сывороточных рецепторов sCD₁₄, ИЛ-6 и Д-димера; однако, к сожалению, без указания методов, аппаратуры, тест-систем, их производителей.

Определение спектра бактериальных метаболитов в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) безусловно является современным подходом к оценке параметров бактериальной транслокации.

Однако, 10 образцов плазмы крови считаю недостаточными для углубленного анализа состояния кишечной микробиоты, если учесть контингент пациентов (особенно, что касается условно-патогенной микрофлоры).

Сопутствующая патология печени, связанная с хроническими формами HBV- и HCV-инфекцией, позволили автору исследовать сравнительную клинко-лабораторно-морфологическую зависимость и распределение пациентов по активности потребления опиатов, а также по части употребления алкоголя. Наиболее показательными была встречаемость гепатита С среди зависимых (98,3%) и неактивных потребителей (94,1%). Для этого автором использован традиционный, но современный набор методов обследования.

Рациональным является использование в работе оценки степени фиброза печени по шкале FIB-4, как наиболее информативного и апробированного на практике индекса с уточнением промежуточных значений на аппарате fibroscan.

Статистический анализ полученных результатов исследования не вызывает сомнения т.к. проведен на современном методическом уровне с использованием параметрических и непараметрических методов в программе SAS 9.3.

3. В главе III представлена клинко-демографическая характеристика больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты. Выбор распределения пациентов по группам потребления опиатов и алкоголя не вызывает вопросов.

Ценным в этой главе является рассмотрение типичных медико-социальных портретов пациентов из разных групп. Значимых статистических различий по демографическим показателям (возраст, пол, ИМТ) не выявлено. По объему и содержанию эта глава могла быть рассмотрена в гл. 2.

Глава IV «Влияние употребления опиатов на показатели бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией» основана на определении растворимого рецептора sCD₁₄ в плазме крови (n=351) пациентов ВИЧ-инфекцией, как интегрального показателя бактериальной транслокации в динамике естественного течения инфекционного процесса в группах наблюдения с учётом возраста, пола, ИМТ и ВИЧ-вирусной нагрузки.

Полученные данные свидетельствовали о выраженной бактериальной транслокации у пациентов ВИЧ-инфекцией, регулярно употребляющих опиаты; при этом независимо от частоты инъекций паритета (в среднем 1-3 раза в месяц).

К сожалению, автором не получены достоверно значимые связи с потенциальными модераторами в плане повышения концентрации сывороточного рецептора sCD₁₄, а именно с инфицированностью пациентов, употребляющих опиаты, вирусами В и С, а также фиброза печени. Не исключается, что эта связь была бы возможна при корреляции с вирусной нагрузкой HBV- и HCV-, а также с ИГА (по Фибротесту) + активности АЛТ.

5. В главе V по «Влиянию опиатов на показатели воспаления у пациентов ВИЧ-инфекцией» представлены результаты по динамике маркеров воспаления – ИЛ-6, Д – димера в плазме крови в динамике инфекционного процесса с учётом употребления опиатов. При этом отмечается та же тенденция, как и при динамике sCD₁₄ – выявлено повышение уровня провоспалительного цитокина - ИЛ-6 и коагуляционного маркера - Д-димера у регулярно употребляющих опиаты пациентов с частотой введения препарата в инъекции 1 раз в 1-3 месяца.

Сопутствующие поражения печени вирусами В и С, а также степени F статистически значимого влияния не имели на опиод-зависимые механизмы. Важным результатом данного фрагмента исследования явилось выявление повышенных концентраций ИЛ-6 и Д-димера на фоне длительной (1,5 – 4,6 лет) ремиссии зависимости.

6. «Обсуждение результатов исследования» оформлено в традиционно обобщенном стиле с применением знаний соискателя в научных материалах литературного поиска, данных, подтверждающих или опровергающих полученные результаты.

7. Выводы полностью соответствуют полученным результатам в соответствии с поставленными задачами.

Практические рекомендации пунктов 1 и 2 не подтверждены результатами исследования по АРВТ и применения биопрепаратов для коррекции нарушений микробиценоза кишечника, п. 3,4 – соответствует выполненным задачам.

Таким образом, диссертационная работа соискателя Холодной А.М. является своевременной, востребованной практикой и актуальность не вызывает сомнения. Вышеуказанные некоторые замечания не принципиальны, определяют только дискуссионный аспект и интерес к полученным результатам. Личный вклад в разработку научной проблемы несомненный. Автореферат полностью соответствует содержанию.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Уровень sCD_{14} – как интегрального показателя бактериальной транслокации может ли соответствовать концентрации эндотоксина (липид А) в сосудистом кровотоке?
2. Насколько корректно по 10 образцам плазмы крови определить спектр бактериальных метаболитов, чтобы судить о многообразии резидентов кишечной микробиоты, которые могли соответствовать транслокационным видам нормальной и УПФ?
3. Как вы оценивали активность ХВГ и ХГС у пациентов, употребляющих опиаты и алкоголь, и какие маркеры активности HBV- и HCV-инфекции, как модераторов сопутствующей патологии (кроме F) оценивали по влиянию на концентрации sCD_{14} , ИЛ-6 и Д-димера?
4. Пациенты ВИЧ-инфекцией в Вашем исследовании были вне АРВТ; отсюда:
 - а) рекомендуемые маркеры бактериальной транслокации (sCD_{14} , ИЛ-6 и Д-димер) с признаками активного воспалительного процесса с угнетением Т-клеточного иммунитета могут ли быть показаниями к назначению АРВТ на ранних сроках инфицирования ВИЧ?
 - б) будет ли АРВТ иметь положительное корригирующее влияние на системную эндотоксиновую агрессию с подавлением процессов бактериальной транслокации или наоборот?

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод: диссертация Холодной Анастасии Николаевны «Клинико-патогенетические аспекты влияния опиатов на бактериальную транслокацию у больных ВИЧ-инфекцией», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Д.А. Лиознова, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по изучению клинико-патогенетических механизмов влияния опиатов на повышение бактериальной транслокации и развитие хронического системного воспаления у ВИЧ-инфицированных, имеющая большое значение для развития инфектологии, 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,
заслуженный деятель науки РТ,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры поликлинической терапии
и общей врачебной практики
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ

Фазылов Вильдан Хайруллаевич

420012, ПФО, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
e-mail: fazylov47@inbox.ru
Мобильный телефон: 8 9172 54 89 97
Рабочий телефон: 267-80-72

Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ,
РТ г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Телефон: 8 (843) 236- 06 – 52
Сайт организации: kazangmu.ru

