

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Матузковой Анны Николаевны «ВИЧ-инфекция: состояние маркеров системного воспаления и микробиоты ротоглотки, прогноз течения и оптимизация терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни

Актуальность темы исследования

Высокая распространенность ВИЧ-инфекции как в РФ, так и во всём мире, ежегодный рост числа новых случаев инфицирования и высокий уровень смертности, определяет актуальность изучения клинко-патогенетических основ этого заболевания для усовершенствования комплексного подхода к лечению. С повсеместным внедрением в клиническую практику антиретровирусной терапии (АРТ) во многих странах мира ВИЧ-инфекция перешла в разряд медленно прогрессирующих инфекционных заболеваний. Изменяющаяся клиническая ситуация требует постоянного совершенствования системы оказания помощи больным ВИЧ-инфекцией и поиска новых терапевтических подходов. АРТ позволяет существенно снизить выраженность системного воспаления, сбалансировать показатели цитокинового статуса и иммунной активации у больных ВИЧ-инфекцией, но даже на фоне эффективного лечения у большинства пациентов не происходит нормализации иммунологических показателей. Изучение причин развития иммунологического дисбаланса весьма актуально, поскольку пациенты с более высоким уровнем маркеров системного воспаления, даже на фоне АРТ, входят в группу повышенного риска смертности, в связи с развитием печеночной, метаболической, почечной и сердечно-сосудистой патологии. Хроническое воспаление рассматривается как основной патогенетический фактор, способствующий развитию целого каскада дисфункций и состояний, которые являются причиной прогрессирования ВИЧ-инфекции, в том числе и на фоне АРТ. Исследование патогенетических механизмов развития системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции – важное направление медицины, которое несет в себе потенциальную возможность разработки новых терапевтических подходов, которые могли бы способствовать повышению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов.

В связи с этим диссертационная работа Матузковой А.Н., имеющая цель определение прогностической роли биомаркеров системного воспаления и активации иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией для оптимизации терапии на основе выявленных нарушений, является актуальной и представляет значимый теоретический и практический интерес.

Научная новизна

По результатам исследования получены новые данные о патогенетической значимости и прогностической роли маркера антиэндотоксиновой защиты LBP у больных ВИЧ-инфекцией.

Впервые показана прогностическая значимость показателей функциональной активности клеточного звена иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания в зависимости от степени иммуносупрессии и уровня репликации ВИЧ.

Впервые проведен многофакторный сравнительный анализ маркеров системного воспаления, антиэндотоксиновой защиты и активации клеточного и гуморального иммунитета у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, который позволил выделить наиболее значимые показатели, характеризующие состояние эндотоксинсвязывающей системы, что имеет значение для прогнозирования течения и исхода заболевания.

Отдельного внимания заслуживают впервые полученные автором данные об особенностях нарушения качественного и количественного состава микробиома ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией в динамике инфекционного процесса.

В работе впервые предложены новые подходы к лечению ВИЧ-инфекции, которые в сочетании с антиретровирусной терапией позволят повысить эффективность терапевтических мероприятий. Проведена оценка влияния иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии с использованием аминодигидрофталазиндиона натрия (АДФНа) на фоне эффективной АРТ у больных ВИЧ-инфекцией с проявлениями хронического поражения слизистой оболочки ротоглотки.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Основные положения, разработанные автором, создают практическую основу для оптимизации лабораторного мониторинга и терапевтических стратегий при осуществлении диспансерного наблюдения и лечения больных

ВИЧ-инфекцией, что имеет несомненное значение для практического здравоохранения и носит приоритетный характер.

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать способ прогнозирования прогрессирования ВИЧ-инфекции на основе изменения концентрации маркера антиэндоксиновой защиты (LBP), уровня ключевых провоспалительных цитокинов (INF- γ , INF- α , IL-6) и процентного содержания активированных клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR.

На основании изучения патогенетических особенностей ВИЧ-инфекции предложено применение противовоспалительного и иммуномодулирующего препарата АДФНа для терапии очаговой хронической инфекции ротоглотки, что неизбежно приводит к снижению выраженности системной воспалительной реакции организма.

Автором сформулирован ряд практических рекомендаций, которые могут быть использованы врачами общей практики, инфекционистами и терапевтами при наблюдении и лечении больных ВИЧ-инфекцией. Реализация данных автором рекомендаций будет способствовать более качественному мониторингу течения заболевания, своевременной коррекции нарастающих патологических проявлений и, как следствие, повышению качества жизни пациентов.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Поставленные задачи способствуют раскрытию темы и реализации цели работы, последовательно сопровождая развитие идей автора от изучения диагностической значимости и определения взаимосвязи маркеров системного воспаления и показателей активации клеточного иммунитета при проведении мониторинга течения ВИЧ-инфекции, к обоснованию использования дополнительных терапевтических мер в сочетании с антиретровирусной терапией ВИЧ-инфекции.

Клинический материал и результаты многостороннего лабораторного обследования тщательно изучены в группах больных, сформированных по разным признакам, что позволило автору провести многофакторный анализ и выделить прогностические критерии быстрого прогрессирования ВИЧ-

инфекции. Анализ диссертации показывает, что исследование проведено методически правильно и логично.

В диссертационной работе для решения поставленных 5-ти задач представлены результаты двухэтапного исследования. На первом этапе работ проводилось изучение прогностической значимости маркеров эндотоксинемии, системного воспаления, иммунной активации и микробиоценоза ротоглотки у 276 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, соответствующих критериям включения в исследование, в зависимости от приема АРТ, показателей иммунного статуса и репликации ВИЧ; предложен способ прогнозирования прогрессирования ВИЧ-инфекции на основе изменения концентрации маркера антиэндотоксиновой защиты (LBP) и уровня ключевых провоспалительных цитокинов. На втором этапе работы было проведено открытое сравнительное клиническое исследование (с оценкой маркеров активации иммунитета, цитокинового профиля и микробного пейзажа) групп пациентов, одна из которых получала антиретровирусную терапию, а другая, АРТ, дополненную приемом сублингвальной формы АДФНа. Дизайн проводимых исследований полностью отвечает целям и задачам работы.

Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов исследования и высокотехнологичного оборудования. Количество наблюдений в диссертационном исследовании достаточно для достижения поставленных задач. В работе использованы современные методы статистической обработки результатов в соответствии с принципами доказательной медицины. Выводы логичны, аргументированы, следуют из содержания работы, удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к научным работам, и соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни».

Личный вклад автора

Личный вклад автора включал в себя планирование, организацию и проведение исследований по всем разделам диссертации, динамическое наблюдение за пациентами, забор биологического материала, анализ данных клинического и лабораторного обследования, анализ и статистическую

обработку полученных данных, формулирование научных положений работы, выводов, практических рекомендаций.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 266 источников, из них 69 - отечественных и 197 - зарубежных, и приложений. Работа иллюстрирована 36 таблицами, 1 схемой и 17 рисунками, 6 клиническими случаями.

Во введении показана значимость проблемы ВИЧ-инфекции, в полном объеме обоснована актуальность исследования.

Цели и задачи исследования сформулированы по сути исследования. Положения, выносимые на защиту, состоят из 4 пунктов.

В обзоре литературы представлены современные данные о результатах отечественных и зарубежных исследований по иммунопатогенезу ВИЧ-инфекции и терапевтическим стратегиям ее лечения.

В главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, характеристики обследованных пациентов, критерии включения, не

включения и исключения из исследования. Описаны используемые в работе методы исследования.

В главах собственных исследований убедительно продемонстрированы:

- Результаты оценки выраженности системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией;
- Взаимосвязь системного воспалительного ответа и показателей клеточного иммунитета;
- Результаты фенотипирования лимфоцитов периферической крови в группах больных ВИЧ-инфекцией;
- Результаты оценки значимости изменений микробиоценоза ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией;
- Прогностическая значимость мониторинга основных маркеров активации иммунной системы и системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией;
- Результаты изучения терапевтического потенциала АДФНа у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ.

В главе 3 «Влияние системного воспаления и активации иммунитета на течение ВИЧ-инфекции» определена патогенетическая значимость и прогностическая роль маркера антиэндоксиновой защиты LBP у больных ВИЧ-инфекцией. Автором осуществлен многофакторный анализ маркеров системного воспаления, эндоксинемии и активации иммунитета, который позволил сделать вывод о том, что у больных ВИЧ-инфекцией наблюдается усиление антиэндоксиновой защиты, приводящее к гиперактивации маркеров системного воспаления (ПКТ, IL1 β , IL6, IL8, TNF- α , INF- α и INF- γ) и уровня LBP. На основании результатов изучения взаимосвязей с применением соответствующих статистических методов была доказана зависимость активности выработки LBP от степени иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией.

Значимые научные результаты изложены в параграфе «Оценка значимости изменений микробиоценоза ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией». Автором представлены данные об изучении микробиоты ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией, свидетельствующие о том, что частота интенсивного роста УПМ была достоверно ниже у пациентов с высокой концентрацией CD4+лимфоцитов. В работе показано, что по мере прогрессирования иммунодефицита снижалось видовое разнообразие микрофлоры ротоглотки с повышением количественного содержания золотистого стафилококка. Полученные результаты дали новое понимание влияния ВИЧ-инфекции на гомеостаз микроорганизмов в микробиоме ротоглотки и показывают потенциальную взаимосвязь между высокой вирусемией ВИЧ и колонизацией биотопа дрожжеподобными грибами рода *Candida* и коринеформными бактериями (*Corynebacterium*) на фоне снижения колонизирующей способности у альфа-гемолитических стрептококков и нейссерий у больных ВИЧ-инфекцией.

В главе 4, посвященной изучению прогностической значимости мониторинга основных маркеров активации иммунной системы и системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, определены наиболее значимые показатели, определяющие прогноз течения заболевания. Особую значимость имеет разработанная автором методика прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции с учетом интегративного коэффициента, включающего процентное содержание Т-клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR(%), а также концентрации LBP, IL6, INF- γ , и INF- α в крови.

В главе 5 проведен анализ терапевтического потенциала АДФНа у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ. Результаты исследования продемонстрировали целесообразность использования иммуномодуляторов с противовоспалительным эффектом в дополнение к АРТ. Автором отмечено позитивное влияние АДФНа как на снижение системного маркера антиэндотоксиновой защиты LBP, так и на состояние микробиома слизистой ротоглотки.

В разделе «Обсуждение результатов исследования» представлен подробный анализ результатов собственного исследования и их сопоставления с проведенными ранее научными работами.

По результатам работы сформулированы выводы, которые отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

Автором предложены перспективы дальнейшей разработки темы.

Результаты исследования изложены в 27 научных работах, в том числе – 5 в журналах, рекомендованных ВАК, 4 – в зарубежных научных изданиях, получен патент на изобретение (№ 2697392 «Способ прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции у больных, получающих антиретровирусную терапию»). Результаты работы прошли достаточную апробацию, внедрены в работу Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Адыгейский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом»; в учебный процесс на кафедре фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Положительным моментом исследования является стремление автора проанализировать полученные лабораторные данные с позиции клинициста. Результаты, полученные в данном исследовании, могут быть основой для

дальнейших научных исследований. Продолжение изучения вопросов патогенеза ВИЧ-инфекции имеет перспективы расширения методов контроля течения ВИЧ-инфекции и совершенствования тактики лечения, и будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Принципиальных замечаний и вопросов к автореферату и тексту диссертации Матузковой А.Н. не имею.

Вопросы уточняющего характера о практическом применении прогностической модели:

1. Какова кратность проведения исследования рекомендуемых маркеров в реальной клинической практике?

2. Каковы, на Ваш взгляд, основные барьеры, которые могут тормозить внедрение разработанной Вами прогностической модели?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Матузковой Анны Николаевны «ВИЧ-инфекция: состояние маркеров системного воспаления и микробиоты ротоглотки, прогноз течения и оптимизация терапии» на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей практическую значимость, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – разработка способа прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции и новых подходов к лечению хронического поражения слизистой оболочки ротоглотки, сопровождающегося изменениями микробиоты у больных ВИЧ-инфекцией. Результаты исследования могут быть внедрены в практическую деятельность инфекционных кабинетов и диспансерных отделов Центров СПИД, а также в учебный процесс кафедр инфекционных болезней. Диссертационная работа Матузковой А.Н., выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Пшеничной Натальи Юрьевны и научного консультанта - доктора медицинских наук Алешукиной Анны Валентиновны, полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции) к кандидатским диссертациям и паспорту по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Матузкова Анна Николаевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

Заведующая кафедрой инфекционных
болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук
(14.01.09 – инфекционные болезни)
профессор

Волчкова Елена Васильевна

2021г.

Подпись проф. Волчковой Е.В. заверяю.
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО ПМГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
д.м.н., проф.

Воскресенская О.Н.

Федеральное Государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Адрес: 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Телефон 8(499) 248-01-81, электронная почта: rektorat@mma.ru

Официальный сайт: <http://www.mma.ru/mgmu/>